

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 804**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2005 E 05710048 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 1714961**

54 Título: **Compuesto de indazol y uso farmacéutico del mismo**

30 Prioridad:

12.02.2004 JP 2004035565

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

29.03.2016

73 Titular/es:

**mitsubishi tanabe pharma corporation
(100.0%)**

**2-10, Dosho-machi 3-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**Takemiya, Akihiro;
Nakajo, Masahiro;
Oshima, Hisae;
Yanagi, Tomotaka;
Mochizuki, Mami y
Nakamura, Hideo**

74 Agente/Representante:

de elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 564 804 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 de indazol y uso farmacéutico del mismo

Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de indazol y a agentes farmacéuticos que comprenden el compuesto como un principio activo.

Antecedentes de la técnica:

Los fármacos de tratamiento de cáncer convencionales tales como 5-fluorouracilo (5-FU), cisplatino y así sucesivamente están asociados con un problema de alta tasa de expresión de efectos secundarios. Por lo tanto, el desarrollo de agentes farmacéuticos que actúan selectivamente en las células cancerosas ha sido continuo, y han salido al mercado imatinib (Glivec (marca comercial)), trastuzumab (Herceptin (marca comercial)) y así sucesivamente. Todos estos fármacos se dirigen a proteínas que se expresan específicamente en células cancerosas. Con respecto a otros fármacos de tratamiento del cáncer, el desarrollo de inhibidores de la angiogénesis que suprimen la angiogénesis necesaria para la supervivencia y metástasis de los tumores se ha abordado en la actualidad. Los inhibidores de angiogénesis son agentes farmacéuticos que muestran un efecto antitumoral actuando directamente sobre las células endoteliales vasculares alrededor de células cancerosas, y actuando indirectamente en las células cancerosas. En consecuencia, se espera una reducción de los efectos secundarios y diferentes espectros antitumorales a diferencia de los agentes farmacéuticos existentes.

Como inhibidores de la angiogénesis, se han desarrollado diversos agentes farmacéuticos tales como inhibidores de MMP (metaloproteinasa de matriz), anticuerpos anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), inhibidores de tirosina quinasa receptora de VEGF (inhibidores de VEGFR-TK) y así sucesivamente.

NF- κ B es un factor de transcripción presente en el citoplasma, que se activa en respuesta a la estimulación de IL-1, TNF- α etcétera. Como los productos génicos de NF- κ B, se conocen MMP, IL-8 etcétera implicados en la angiogénesis, y ciclina D etcétera implicados en crecimiento celular. Además, se sabe que NF- κ B expresa Bcl-2 etcétera, induciendo de este modo resistencia a la apoptosis de las células. Además, se ha presentado la activación constitutiva de NF- κ B en células cancerosas, se considera que NF- κ B constituye uno de los factores que apoyan las propiedades de células cancerosas, tales como resistencia a la apoptosis, metástasis mediante nuevos vasos sanguíneos etcétera.

Se considera que la supresión de la activación de NF- κ B que tiene dichas propiedades e inhibición de la producción del producto génico de la misma proporcionará un efecto prometedor de retirar la resistencia a la apoptosis de células cancerosas y suprimir la angiogénesis, y que puede desarrollarse un nuevo inhibidor de la angiogénesis que actúe directamente en células cancerosas.

Entre tanto, existen varios compuestos de indazol sintetizados hasta la actualidad. Sin embargo, no se conoce que los compuestos descritos en el documento WO03035005 (referencia de patente 1) tengan una actividad antitumoral, y los compuestos descritos en el documento WO03097610 (referencia de patente 2) y WO03028720 (referencia de patente 3) tienen una acción inhibidora de proteína quinasa.

referencia de patente 1: WO03/035005

referencia de patente 2: WO03/097610

referencia de patente 3: WO03/028720

Descripción de la invención**Problemas para resolver por la invención**

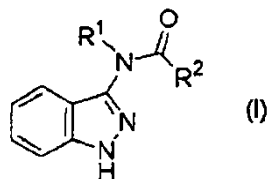
Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de indazol que tenga una acción antiangiogénica y una acción antineoplásica, y útil como un fármaco de tratamiento de cáncer.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas anteriormente mencionados y han descubierto que los compuestos de indazol representados por la siguiente fórmula (I), sales, hidratos, aductos de agua y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos muestran un efecto inhibidor de la producción de MMP-9 y tienen una potente acción antiangiogénica y una potente acción antineoplásica. La presente invención se ha completado basándose en los hallazgos anteriormente mencionados.

Por consiguiente, la presente invención proporciona la siguiente.

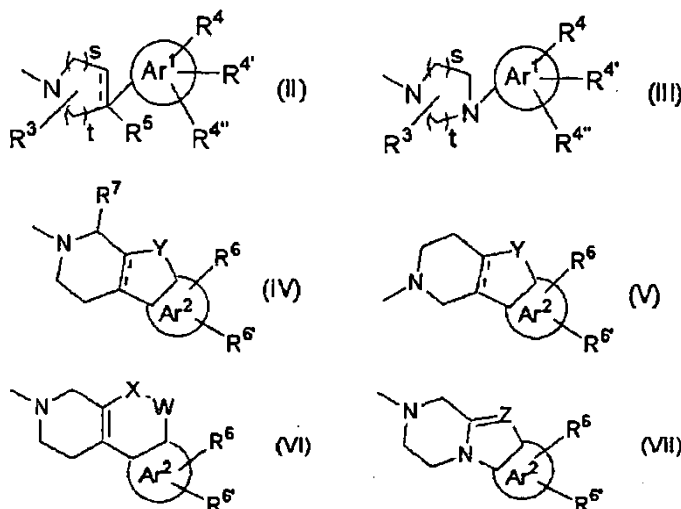
(1) un compuesto de indazol representado por la siguiente fórmula (I):



en donde

5 R^1 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, y

R^2 es cualquiera de la siguiente fórmula (II) a la siguiente fórmula (VII),



10 en donde

en la fórmula (II),

=====

es un enlace sencillo o un enlace doble,

en las fórmulas (II) y (III),

15 s es un número entero de 1 o 2,

t es un número entero de 1 o 2,

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, un carboxi o un alcóxicarbonilo,

20 el anillo Ar^1 es un arilo o un anillo heterocíclico aromático, R^4 , $R^{4'}$, $R^{4''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquénilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, un carboxi, un alcóxicarbonilo, un acilo, - $O(C=O)R^{4a}$ (en donde R^{4a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), - $(C=O)NR^{4a'}R^{4a''}$ (en donde $R^{4a'}$ y $R^{4a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{4a'}$ y $R^{4a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), -
25 $NH(C=O)R^{4a}$ (en donde R^{4a} es un C_{1-6} opcionalmente sustituido), - $SO_2NR^{4a'}R^{4a''}$ (en donde $R^{4a'}$ y $R^{4a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{4a'}$ y $R^{4a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), - $NHSO_2R^{4a}$ (en donde R^{4a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un amino, un alquilamino, - SR^{4a} (en donde R^{4a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), - SO_2R^{4a} (en donde R^{4a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un ciano, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o
30

R^4 y $R^{4'}$ se toman juntos para formar un alquilendioxi C_{1-3} , y

R^5 está ausente, o es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un

hidroxilo, un alcoxi, un alcóxicarbonilo, un acilo, $-(C=O)NR^{5a}R^{5a'}$ (en donde R^{5a} y $R^{5a'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-NH(C=O)R^{5a'}$ (en donde $R^{5a'}$ es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un amino, un alquilamino, $-SR^{5a}$ (en donde R^{5a} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido) o un ciano, en las fórmulas (IV) y (V),

5 -----

es un enlace sencillo o un enlace doble,

Y es un carbonilo, NR^{10} , un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, en donde R^{10} es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un acilo, un alcóxicarbonilo o $-SO_2R^{10a}$ (en donde R^{10a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido),

- 10 el anillo Ar^2 es un fenilo o un anillo heterocíclico aromático, R^6 y $R^{6'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, un carboxi, un alcóxicarbonilo, un acilo, $-O(C=O)R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-(C=O)NR^{6a'}R^{6a''}$ (en donde $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), $-NH(C=O)R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-SO_2NR^{6a'}R^{6a''}$ (en donde $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), $-NHSO_2R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un amino, un alquilamino, $-SR^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un ciano, un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^4 y $R^{4'}$ se toman juntos para formar un alquilendioxi C_{1-3} , y

R^7 es un átomo de hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido, en la fórmula (VI),

X y W son cualquiera de $C(=O)$ y O, $C(=O)$ y NR^{11} , y NR^{11} y $C(=O)$,

en donde R^{11} es un átomo de hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido,

- 25 el anillo Ar^2 es un fenilo o un anillo heterocíclico aromático, y R^6 y $R^{6'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, un carboxi, un alcóxicarbonilo, un acilo, $-O(C=O)R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-(C=O)NR^{6a'}R^{6a''}$ (en donde $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), $-NH(C=O)R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-SO_2NR^{6a'}R^{6a''}$ (en donde $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), $-NHSO_2R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un amino, un alquilamino, $-SR^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un ciano, un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^4 y $R^{4'}$ se toman juntos para formar un alquilendioxi C_{1-3} , y

en la fórmula (VII),

Z es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,

- 40 el anillo Ar^2 es un fenilo o un anillo heterocíclico aromático, y R^6 y $R^{6'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, un carboxi, un alcóxicarbonilo, un acilo, $-O(C=O)R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-(C=O)NR^{6a'}R^{6a''}$ (en donde $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), $-NH(C=O)R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-SO_2NR^{6a'}R^{6a''}$ (en donde $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), $-NHSO_2R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un amino, un alquilamino, $-SR^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un ciano, un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o

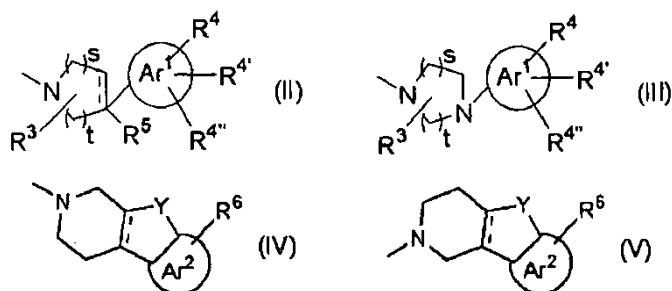
R^4 y $R^{4'}$ se toman juntos para formar un alquilendioxi C_{1-3} ,

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.

(2) El compuesto de indazol de la (1) anteriormente mencionada, en donde, en la fórmula (I) anteriormente

mencionada,

R^2 es cualquiera de la siguiente fórmula (II) a la siguiente fórmula (V),



5 en donde

en la fórmula (II),

es un enlace sencillo o un enlace doble,

en las fórmulas (II) y (III),

10 s es un número entero de 1 o 2,

t es un número entero de 1 o 2,

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un carboxilo, un alcoxycarbonilo, un hidroxilo o un alcoxi,

15 el anillo Ar^1 es un fenilo o un anillo heterocíclico aromático, R^4 , R^4' y R^4'' son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alcoxycarbonilo, un hidroxilo, un alcoxi, una sulfonamida, un mercapto, un sulfenilo, un sulfonilo, un amino o un alquilamino, y

R^5 está ausente, o es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, un amino, un alquilamino, un sulfenilo o un ciano, y en las fórmulas (IV) y (V),

20 es un enlace sencillo o un enlace doble,

Y es un carbonilo, NR^{10} , un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, en donde R^{10} es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un acilo, un alcoxycarbonilo o un sulfenilo, el anillo Ar^2 es un fenilo o un anillo heterocíclico aromático, R^6 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un ciano, un hidroxilo o un alcoxi,

25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.

(3) El compuesto de indazol de la (1) anteriormente mencionada,

en donde,

en la fórmula (I) anteriormente mencionada,

30 R^1 es un átomo de hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido,

en las fórmulas (II) y (III) anteriormente mencionadas,

s es un número entero de 1,

t es un número entero de 2,

R^3 es un átomo de hidrógeno,

35 el anillo Ar^1 es un fenilo o un tiofeno,

R^4 , R^4' , R^4'' son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo

opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, $-SR^{4a}$ (en donde R^{4a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido) o un ciano, y

R^5 es un hidroxilo o un ciano,

en las formulas (IV) y (V) anteriormente mencionadas,

5 Y es NR^{10} ,

en donde R^{10} es un átomo de hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido,

el anillo Ar^2 es un fenilo, y

R^6 y $R^{6'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un hidroxilo o un alcoxi,

10 en la fórmula (VI) anteriormente mencionada,

X y W son cualquiera de $C(=O)$ y O, $C(=O)$ y NR^{11} , y NR^{11} y $C(=O)$,

en donde R^{11} es un átomo de hidrógeno,

el anillo Ar^2 es un fenilo, y

15 R^6 y $R^{6'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un alquilo opcionalmente sustituido, y en la fórmula (VII) anteriormente mencionada,

el anillo Ar^2 es un fenilo, y

R^6 y $R^{6'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un alquilo opcionalmente sustituido,

20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.

(4) El compuesto de indazol de las (1) o (3) anteriormente mencionadas,

en donde,

en la fórmula (I) anteriormente mencionada,

R^1 es un átomo de hidrógeno,

25 en las formulas (II) y (III) anteriormente mencionadas, s es un número entero de 1,

t es un número entero de 2,

R^3 es un átomo de hidrógeno,

el anillo Ar^1 es un fenilo,

30 R^4 , $R^{4'}$, $R^{4''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un alquilo opcionalmente sustituido, y

R^5 es un hidroxilo o un ciano, y

en la fórmula (IV) anteriormente mencionada,

Y es NR^{10} ,

en donde R^{10} es un átomo de hidrógeno o un metilo,

35 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.

(5) El compuesto de indazol de cualquiera de las (1) a (4) anteriormente mencionadas,

en donde,

en la fórmula (I) anteriormente mencionada,

40 R^1 es un átomo de hidrógeno, y

en la fórmula (II) anteriormente mencionada,

s es un número entero de 1,

t es un número entero de 2,

R³ es un átomo de hidrógeno,

5 el anillo Ar¹ es un fenilo,

R⁴, R^{4'}, R^{4''} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un alquilo opcionalmente sustituido, y

R⁵ es un hidroxilo,

10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.

(6) El compuesto de indazol de la (1) anteriormente mencionada, que se selecciona de

(1) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(3) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico,

(4) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

15 (6) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(9) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(10) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico,

(12) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(15) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

20 (20) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(21) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(22) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(23) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-cloro-3-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(24) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

25 (27) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(28) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxílico,

(29) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cianofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(30) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[3-(metiltio)fenil]-1-piperidincarboxílico,

(31) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-etilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

30 (33) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(34) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(35) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(36) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(40) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-(2-metoxifenil)-1-piperidincarboxílico,

35 (42) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico,

(43) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-(2-fluorofenil)-1-piperidincarboxílico,

(44) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-ciano-1-piperidincarboxílico,

- (46) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(5-bromo-2-tienil)-4-ciano-1-piperidincarboxílico,
- (47) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1-piperidincarboxílico,
- (48) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenil)-4-ciano-1-piperidincarboxílico,
- (49) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- 5 (50) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (52) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (53) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (55) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (56) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,3-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- 10 (58) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(5-cloro-2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (59) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-metil-2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (60) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (61) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (62) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- 15 (63) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-(dimetilamino)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (64) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (65) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 9-metil-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (66) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 9-(2-metoxietil)-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (69) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- 20 (70) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (71) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (72) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (73) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (74) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-hidroxi-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- 25 (75) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (76) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (77) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 5-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (78) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 5-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (79) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 8-metil-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- 30 (80) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 3,4-dihidro[1]benzotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico ,
- (81) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-metil-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (82) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-cloro-6-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (83) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-cloro-6-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (93) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico,
- 35 (94) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico,
- (95) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico,
- (97) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico,

- (98) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazincarboxílico,
- (99) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico,
- (100) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico,
- (103) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 5-oxo-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carboxílico,
- 5 (104) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 5-oxo-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[c]-2,7-naftiridin-3-carboxílico,
- (105) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 3,4-dihidropirazin[1,2-a]benzimidazol-2-carboxílico,
- (106) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 3,4-dihidropirazin[1,2-a]indol-2-carboxílico,
- (108) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 1-[(dimetilamino)metil]-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- (109) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[c]-1,7-naftiridin-3-carboxílico,
- 10 (112) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carboxílico,
- (116) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-metoxipiperidin-1-carboxílico,
- (117) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-metilpiperazin-1-carboxílico,
- (123) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-fluoropiperidin-1-carboxílico,
- (130) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- 15 (131) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-2-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (132) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-4-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (134) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (135) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (136) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- 20 (138) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (139) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (140) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico,
- (141) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico,
- (142) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,4-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- 25 (143) (1H-indazol-3-il)amida del ácido v4-(3,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico, y
- (144) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,3-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un hidrato de los mismos, un aducto de agua de los mismos o un solvato de los mismos.
- 30 (7) El compuesto de indazol de la (1) anteriormente mencionada, que es (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.
- (8) El compuesto de indazol de la (1) anteriormente mencionada, que es (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.
- 35 (9) El compuesto de indazol de la (1) anteriormente mencionada, que es (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.
- (10) El compuesto de indazol de la (1) anteriormente mencionada, que es (1H-indazol-3-il)amida del ácido 1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.
- 40 (11) El compuesto de indazol de la (1) anteriormente mencionada, que es (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-

3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.

- 5 (12) Un agente para uso en la profilaxis y/o el tratamiento de cáncer, que comprende un compuesto de indazol de cualquiera de los (1) a (11), anteriormente mencionados, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.

Efecto de la invención

La presente invención puede proporcionar un fármaco de tratamiento del cáncer que comprende, como un principio activo, una sustancia seleccionada del grupo que consiste en un compuesto de indazol representado por la fórmula anteriormente mencionada (I), una sal, un hidrato, un aducto de agua y un solvato farmacéuticamente aceptable.

10 Mejor modo para realizar la invención

La presente invención se explica con detalle en la siguiente.

Los sustituyentes respectivos representados por la fórmula (I) anteriormente mencionada de la presente invención se definen en la siguiente.

- 15 Como el "sustituyente" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^1 , por ejemplo, pueden mencionarse un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo), ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, alquenoilo (C_{2-6}), alquinoilo (C_{2-6}), alcoxi (C_{1-6}), alquenoiloxi (C_{2-6}), alquinoiloxi (C_{2-6}), alquiltio (C_{1-6}), alquilsulfonilo (C_{1-6}), alquilamino (C_{1-6}), di[alquil (C_{1-6})]amino, alcocarbonilo (C_{1-6}), N-alquilcarbamoilo (C_{1-6}), N,N-di[alquil(C_{1-6})]carbamoilo, alcanoilo (C_{2-6}), alcanoiloxi (C_{2-6}), alcanoilamino (C_{2-6}), N-alquil (C_{1-6})-alcanoilamino (C_{2-6}), alquenoilamino (C_{3-6}), N-alquil (C_{1-6})-alquenoilamino (C_{3-6}), alquinoilamino (C_{3-6}), N-alquil (C_{1-6})-alquinoilamino (C_{3-6}), N-alquilsulfamoilo (C_{1-6}), N,N-di[alquil(C_{1-6})]sulfamoilo, alcanosulfonilamino (C_{1-6}), N-alquil (C_{1-6})-alcanosulfonilamino (C_{1-6}) y así sucesivamente.

- 25 Como el "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^1 , por ejemplo, pueden mencionarse alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo etc.), con particular preferencia dada a alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo). El "alquilo" tienen opcionalmente, por ejemplo, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes anteriormente mencionados en la posición o posiciones sustituibles, y cuando el número de los sustituyentes no es menor que 2, los respectivos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. Por ejemplo, puede mencionarse el alquilo C_{1-6} tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo) (p. ej., clorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo etc.).

- 30 Como el "sustituyente" del "fenilo opcionalmente sustituido" para R^1 , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .

Como el "sustituyente" del "anillo heterociclo aromático opcionalmente sustituido" para R^1 , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .

- 35 Como el "anillo heterocíclico aromático" del "anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido" para R^1 , por ejemplo, puede mencionarse un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contienen, además de átomos de carbono, una o dos clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (p. ej., tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, tiazol, oxazol etc.), y un anillo heterocíclico condensado aromático que contiene, además de átomos de carbono, una o dos clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (p. ej., benzotiofeno, indol, quinazolina etc.).

Como el "átomo de halógeno" para R^3 , por ejemplo, pueden mencionarse flúor, cloro, bromo y yodo.

- 45 Como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^3 , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .

Como el "alcoxi" para R^3 , por ejemplo, puede mencionarse alcoxi que tiene un número total de carbonos de 1 a 6, es decir, $-OR^{3b}$. Como se emplea en esta memoria, como R^{3b} , puede mencionarse alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo etc.). Como el alcoxi, por ejemplo, pueden mencionarse metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, butoxi terciario y así sucesivamente.

- 50 Como el "alcocarbonilo" para R^3 , por ejemplo, puede mencionarse alcocarbonilo que tiene un número total de carbonos de 1 a 7, es decir, $-(C=O)OR^{3a}$. Como se emplea en esta memoria, como R^{3a} , puede mencionarse alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo etc.). Como el alcocarbonilo, por ejemplo, pueden mencionarse metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, butoxicarbonilo terciario y así sucesivamente.

Como el "arilo" para Ar^1 , puede mencionarse un anillo monocíclico o condensado y, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y así sucesivamente, preferiblemente puede mencionarse fenilo.

5 Como el "anillo heterocíclico aromático" para Ar^1 , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "anillo heterocíclico aromático" del "anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 . Particularmente, es preferible el tiofeno.

Como el "átomo de halógeno" para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "átomo de halógeno" anteriormente mencionado para R^3 . Particularmente, son preferibles flúor, cloro y bromo.

10 Como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 . Particularmente, son preferibles metilo, etilo y trifluorometilo.

Como el "sustituyente" del "alqueno opcionalmente sustituido" para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .

15 Como el "alqueno" del "alqueno opcionalmente sustituido" para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$, por ejemplo, puede mencionarse alqueno C_{2-6} (p. ej., vinilo, isopropenilo, alilo, but-2-enilo etc.).

Como el "sustituyente" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado R^1 .

Como el "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$, por ejemplo, puede mencionarse alquilo C_{2-6} (p. ej., etilo, 2-propilo, but-2-ilo etc.).

20 Como el "alcoxi" para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "alcoxi" anteriormente mencionado para R^3 . Particularmente, son preferibles metoxi y trifluorometoxi.

Como el "alcoxycarbonilo" para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "alcoxycarbonilo" anteriormente mencionado para R^3 .

25 Como el "acilo" para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$, por ejemplo, puede mencionarse acilo que tiene un número total de carbonos de 1 a 6, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, 2-metilpropionilo, butirilo y así sucesivamente.

Como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^{4a} , $R^{4a'}$ o $R^{4a''}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .

30 Como el "sustituyente" del "anillo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido" para $NR^{4a}R^{4a'}$ en $-(C=O)NR^{4a}R^{4a'}$ o $-SO_2NR^{4a}R^{4a'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .

35 Como el "anillo heterocíclico no aromático" del "anillo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido" para $NR^{4a}R^{4a'}$ en $-(C=O)NR^{4a}R^{4a'}$ o $-SO_2NR^{4a}R^{4a'}$, por ejemplo, puede mencionarse un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros que contiene, además de átomos de carbono, una o dos clases de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (p. ej., piperidina, piperazina, pirrolidina, morfina, tiomorfina etc.).

40 Como el "alquilamino" para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$, por ejemplo, puede mencionarse alquilamino que tiene un número total de carbonos de 1 a 6, es decir, $-NR^{4b}R^{4b'}$. Como se emplea en esta memoria, como R^{4b} , puede mencionarse alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo etc.). Como $R^{4b'}$, puede mencionarse alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo etc.). Como el alquilamino, por ejemplo, pueden mencionarse metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino y así sucesivamente. Particularmente, puede mencionarse dimetilamino.

45 Como el "sustituyente" del "fenilo opcionalmente sustituido" para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .

Como el "sustituyente" del "anillo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .

50 Como el "anillo heterocíclico" del "anillo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$, por ejemplo, puede mencionarse un anillo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros o anillo heterocíclico no aromático que contiene opcionalmente, además de átomos de carbono, una o dos clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, para ser específico, pirrolidina, piperidina,

- 5 piperazina, morfolina, tiomorfolina, homopiperazina, tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, tiazol, oxazol y así sucesivamente, preferiblemente pueden mencionarse pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina. El "anillo heterocíclico" tiene opcionalmente por ejemplo, de 1 a 3, sustituyentes mencionados anteriormente en la posición o posiciones sustituibles, y cuando el número de los sustituyentes no es menor que 2, los respectivos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.
- Como el "átomo de halógeno" para R^5 , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "átomo de halógeno" anteriormente mencionado para R^3 . Particularmente, se prefiere el flúor.
- 10 Como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^5 , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 . Particularmente, se prefiere el metoximetilo.
- Como el "alcoxi" para R^5 , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "alcoxi" anteriormente mencionado para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$. Particularmente, se prefiere el metoxi.
- Como el "alcoxycarbonilo" para R^5 , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "alcoxycarbonilo" anteriormente mencionado para R^3 .
- 15 Como el "acilo" para R^5 , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "acilo" anteriormente mencionado para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$.
- Como el "sustituyente" y del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^{5a} , $R^{5a'}$ o $R^{5a''}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .
- 20 Como el "alquilamino" para R^5 , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "alquilamino" anteriormente mencionado para R^3 .
- Como el "átomo de halógeno" para R^6 o $R^{6'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "átomo de halógeno" anteriormente mencionado para R^3 . Particularmente, se prefieren flúor y cloro.
- 25 Como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^6 o $R^{6'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 . Particularmente, puede mencionarse el trifluorometilo.
- Como el "sustituyente" del "alqueno opcionalmente sustituido" para R^6 o $R^{6'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .
- 30 Como el "alqueno" del "alqueno opcionalmente sustituido" para R^6 o $R^{6'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "alqueno" del "alqueno opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$.
- Como el "sustituyente" del "alquino opcionalmente sustituido" para R^6 o $R^{6'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .
- 35 Como el "alquino" del "alquino opcionalmente sustituido" para R^6 o $R^{6'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "alquino" del "alquino opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^4 , $R^{4'}$ o $R^{4''}$.
- Como el "alcoxi" para R^6 o $R^{6'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "alcoxi" anteriormente mencionado para R^3 .
- 40 Como el "alcoxycarbonilo" para R^6 o $R^{6'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "alcoxycarbonilo" anteriormente mencionado para R^3 .
- Como el "acilo" para R^6 o $R^{6'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "acilo" anteriormente mencionado para R^4 , $R^{4'}$, $R^{4''}$.
- 45 Como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^{6a} , $R^{6a'}$ o $R^{6a''}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 . Particularmente, pueden mencionarse metilo y etilo.
- Como el "sustituyente" del "anillo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido" para $NR^{6a}R^{6a'}$ en $-(C=O)NR^{6a}R^{6a'}$ o $-SO_2NR^{6a}R^{6a'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .
- 50 Como el "anillo heterocíclico no aromático" del "anillo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido" para $NR^{6a}R^{6a'}$ en $-(C=O)NR^{6a}R^{6a'}$ o $-SO_2NR^{6a}R^{6a'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos

citados como el "anillo heterocíclico no aromático" del "anillo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4a'}$ en $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{4a}\text{R}^{4a'}$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{4a}\text{R}^{4a'}$.

Como el "alquilamino" para R^6 o $\text{R}^{6'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "alquilamino" anteriormente mencionado para R^4 , $\text{R}^{4'}$ o $\text{R}^{4''}$.

- 5 Como el "sustituyente" del "fenilo opcionalmente sustituido" para R^6 o $\text{R}^{6'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el sustituyente del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .

Como el "sustituyente" y "anillo heterocíclico" del "anillo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^6 o $\text{R}^{6'}$, por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" y "anillo heterocíclico" del "anillo heterocíclico opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^4 , $\text{R}^{4'}$ o $\text{R}^{4''}$.

- 10 Como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^7 , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 . Particularmente, se prefiere dimetil aminometilo.

Como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^{10} , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" y "alquilo" del anteriormente mencionado "alquilo opcionalmente sustituido" para R^1 . Particularmente, puede mencionarse metilo y 2-metoxietilo.

- 15 Como el "acilo" para R^{10} , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "acilo" anteriormente mencionado para R^4 , $\text{R}^{4'}$ o $\text{R}^{4''}$.

Como el "alcoxycarbonilo" para R^{10} , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "alcoxycarbonilo" anteriormente mencionado para R^3 .

- 20 Como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^{10a} , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .

Como el "sustituyente" del "fenilo opcionalmente sustituido" para R^{10a} , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .

- 25 Como el "anillo heterocíclico aromático" para Ar^2 , por ejemplo, puede mencionarse un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene, además de átomos de carbono, una o dos clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (p. ej., tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, tiazol, oxazol etc.).

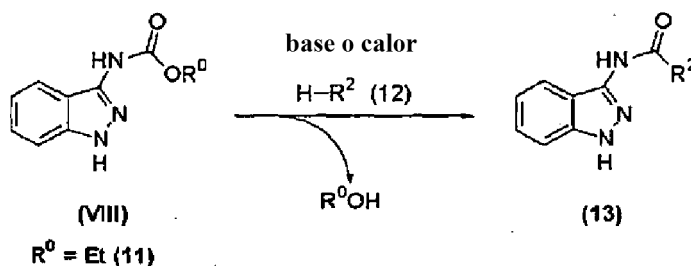
- 30 Como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" para R^{11} , por ejemplo, pueden mencionarse los ejemplos citados como el "sustituyente" y "alquilo" del "alquilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado para R^1 .

Como la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I), puede mencionarse una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

- 35 La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I) puede estar presente como un aducto de agua, un hidrato o un solvato. Por lo tanto, estos aductos de agua, hidratos y solvatos también se abarcan en la presente invención.

Una forma ópticamente activa del compuesto de la fórmula (I) también se abarca en la presente invención.

Los compuestos de la presente invención incluidos en la fórmula (I) pueden sintetizarse mediante el siguiente método.



40

El compuesto de la fórmula (13) puede obtenerse calentando el compuesto de la fórmula (VIII) y el compuesto de la fórmula (12) en un disolvente adecuado en presencia de una base. Cuando la base está ausente, la reacción

procede térmicamente elevando la temperatura de reacción, con lo que puede obtenerse el compuesto (13). Aquí, el compuesto de la fórmula (12) es una amina o una sal del mismo.

Se asume que la reacción procederá cuando R^0 en la fórmula (VIII) sea un grupo funcional considerado para ser adecuado como un grupo saliente. R^0 es, por ejemplo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, etilo, propilo etc.) o fenilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo, p-nitrofenilo etc.). Particularmente, se prefiere un compuesto de la fórmula (11) en donde R^0 es etilo (es decir, 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo) (sintetizado según el método descrito en Tetrahedron, 1976, 32 (4), 493.), y un compuesto de la fórmula (VIII) en donde R^0 es metilo.

La base anteriormente mencionada no está particularmente limitada siempre y cuando promueva la reacción, y pueden mencionarse alcóxidos de metal, tales como amina terciaria, *tert*-butóxido potásico y así sucesivamente, guanidina, tal como amidina (p. ej., diazabicio[5,4,0]undeceno y así sucesivamente) y así sucesivamente, hidruros de metal, tal como hidruro sódico y así sucesivamente, fluoruros de metal, tal como fluoruro potásico y así sucesivamente, un fluoruro de metal que contiene un sólido y así sucesivamente. Particularmente, se prefieren diazabicio[5,4,0]undeceno (DBU) y un fluoruro potásico sobre alumina.

La cantidad del aditivo es generalmente de 0,1 a 30 equivalentes, preferiblemente de 0,1 a 10 equivalentes, relativo al compuesto.

El disolvente usado durante la reacción no está limitado, siempre y cuando no inhiba la reacción. Preferiblemente, pueden mencionarse tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida y así sucesivamente. La temperatura de esta reacción es generalmente de 60 °C a 200 °C, preferiblemente de 80 °C a 150 °C.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura y la clase del disolvente, generalmente es de 30 min a 8 h.

La reacción también procede de la misma manera incluso en un compuesto en donde el nitrógeno en el pirazol del compuesto de la fórmula (VIII) está protegido por un grupo protector convencional, y puede obtenerse una forma protegida correspondiente (13), que puede después desprotegerse para dar un compuesto de la fórmula (13). Además, un compuesto en donde, en la fórmula (I), R^1 es otro distinto de un átomo de hidrógeno, puede obtenerse introduciendo un grupo protector en el pirazol del compuesto de la fórmula (13) según un método convencional, que introduce el resto R^1 de la fórmula (I) según un método convencional, y después que elimina el grupo protector.

Después de la finalización de la reacción anteriormente mencionada, el producto objeto de cada reacción puede recuperarse de la mezcla de reacción según un método convencional. Por ejemplo, después de concentrarse la mezcla de reacción, o después de la retirada del producto sólido por filtración cuando un producto sólido está presente, un disolvente miscible con agua, tal como metanol, tetrahidrofurano y así sucesivamente, se añade a la misma para diluir la solución, que después, se añade a un agua ácida o neutra para permitir la precipitación del cristal, en el que se obtiene un producto objeto. Cuando el producto objeto no permite la precipitación del cristal, puede obtenerse mediante el lavado con un disolvente orgánico no miscible con agua, tal como acetato de etilo y cloroformo, separando la fase orgánica que contiene el producto objeto, el secado de la fase sobre sulfato de magnesio anhidro etc. y la evaporación del disolvente. El compuesto objeto obtenido puede purificarse adicionalmente si fuese necesario por un método convencional, tal como recristalización, reprecipitación, lavado con disolvente, cromatografía y así sucesivamente.

El compuesto de la fórmula (I) obtenido por los métodos anteriormente mencionados, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un aducto de agua del mismo, un hidrato del mismo y un solvato del mismo tienen una acción antiangiogénica potente y una acción antineoplásica potente, y son útiles como fármacos para la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer.

La dosis se determina según la edad, el peso corporal, la condición de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, el método de administración, la velocidad de eliminación, la combinación de fármacos, el nivel de la enfermedad para la que se trata a los pacientes o considerando otros factores. El compuesto de la presente invención, un isómero óptico del mismo y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son poco tóxicos y pueden usarse con seguridad. La dosis del mismo puede determinarse de forma apropiada según las condiciones tales como edad, condición de salud, peso corporal etcétera de los pacientes, las condiciones del tipo, frecuencia de administración etcétera del agente farmacéutico, si lo hubiera, para administrar simultáneamente o propiedades del efecto deseado etcétera. En general, la dosis diaria del principio activo es de 0,5-300 mg/kg de peso corporal, en general 1-30 mg/kg de peso corporal, que puede administrarse una vez o más veces en dosis divididas, al día.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa como un agente farmacéutico, preferiblemente se prepara y administra una composición farmacéutica que contiene el principio activo anteriormente mencionado y uno o más tipos de aditivos de formulación.

Como una composición farmacéutica adecuada para administración oral, por ejemplo, pueden mencionarse comprimido, cápsula, polvo, líquido, elixir etcétera y, como una composición farmacéutica adecuada para administración parenteral, por ejemplo, puede mencionarse una composición farmacéutica en forma de un líquido estéril tal como un agente líquido, una suspensión etcétera.

El tipo de aditivos de formulación para usar para la preparación de composiciones farmacéuticas no está particularmente limitado, y pueden seleccionarse aditivos de formulación apropiados según las diversas formas de composiciones farmacéuticas. Los aditivos de formulación pueden ser sólidos o líquidos y, por ejemplo, pueden usarse un vehículo sólido, un vehículo líquido etcétera.

- 5 Como un ejemplo de vehículo sólido, puede usarse una cápsula de tipo gelatina convencional. Además, por ejemplo, el principio activo puede formarse en un comprimido junto con uno o más tipos de aditivos de formulación, o sin aditivos de formulación, o puede formarse en y envasarse como un polvo. Estas cápsulas, comprimidos y polvos pueden contener en general 5-95 % en peso, preferentemente 5-90 % en peso, del principio activo en relación con el peso total de la preparación, en la que la unidad de administración preferiblemente contiene 5-500 mg, 10 preferiblemente 25-250 mg, del principio activo. Como el vehículo líquido, se usa agua, aceite derivado de animal o planta, tal como petróleo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etcétera, o aceite sintético.

- 15 En general, además, solución salina, dextrol o solución de sacarosa similar, y glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, etcétera son preferibles como vehículos líquidos. Particularmente, en el caso de una inyección usando una solución salina fisiológica, puede prepararse para que contenga en general 0,5-20 % en peso, preferiblemente 1-10 % en peso, del principio activo.

Ejemplos

- 20 La presente invención se explica con mayor detalle en la siguiente con referencia a los Ejemplos sintéticos del material de partida, Ejemplos y Ejemplos experimentales farmacológicos, que no se deben interpretar como limitantes.

[Material de partida del ejemplo sintético 1]

- 25 Se disolvió 1,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (sintetizado según el método descrito en J. Med. Chem., 45, 11, 2002, 2197-2206, 800 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió hidruro sódico (60 % en peso en aceite, 130 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió 2-cloroetil-metil éter (Aldrich Co., 322 μ l) y la mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C durante 2 h. Después de enfriarse la mezcla 30 de reacción, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó para dar hidrocloreuro de 9-(2-metoxietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (662 mg, rendimiento del 84 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,88-2,97 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,34-3,42 (2H, m), 3,52-3,59 (2H, m), 4,20-4,48 (4H, m), 7,00-7,21 (2H, m), 7,44-7,52 (2H, m), 9,78 (2H, s a).

[Material de partida del ejemplo sintético 2]

- 35 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 1 y usando dimetilformamida como un disolvente, se obtuvo dihidrocloreuro de 9-(2-morfolin-4-ilet)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (377 mg, rendimiento del 36 %) a partir del éster *terc*-butilico del ácido 1,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolin-2-carboxílico (sintetizado según el método descrito en J. Med. Chem., 45, 11, 2002, 2197-2206, 800 mg) y hidrocloreuro de N-(2-cloroetil)-morfolina (Aldrich Co., 659 mg).

- 40 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,90-3,57 (10H, m), 3,78-4,08 (4H, m), 4,52 (2H, s), 4,60-4,74 (2H, m), 7,06-7,27 (2H, m), 7,51 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,68 (1H, d, J=7,8 Hz) 9,86 (2H, s a), 12,09 (1H, s a).

[Material de partida del ejemplo sintético 3]

- 45 Se disolvieron 6-fluoroindol (Aldrich Co., 1,00 g) y N,N-dimetilnitroetileno (LANCASTER Co., 859 mg) en ácido trifluoroacético (7,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar 6-fluoro-3-[(E)-2-nitrovinil]-1H-indol (1,48 g, rendimiento del 97 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,08 (1H, ddd, J=9,4 Hz, 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,33 (1H, dd, J=9,4 Hz, 2,4 Hz), 8,01 (1H, dd, J=8,6 Hz, 5,5 Hz), 8,04 (1H, d, J=13,3 Hz), 8,25 (1H, s), 8,39 (1H, d, J=13,3 Hz), 12; 16 (1H, s a).

- 50 Se suspendió hidruro de aluminio y litio (1,36 g) en tetrahidrofurano (72 ml), se disolvió 6-fluoro-3-[(E)-2-nitrovinil]-1H-indol (1,48 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió gota a gota en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. En enfriamiento con hielo, se descompuso el exceso de hidruro de aluminio y litio con agua enfriada con hielo, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de un filtro de celite (marca comercial). Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico al filtrado, se ajustó el pH a no menos de 11 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice recubierta de amina (disolvente de elución: acetato de etilo-acetato de etilo-metanol (10:1)) para dar 6-fluorotriptamina (1,24 g, rendimiento del 97 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1,18 (2H, s a), 2,69-2,76 (2H, m), 2,76-2,83 (2H, m), 6,82 (1H, ddd, J=10,2 Hz, 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J=10,2 Hz, 2,4 Hz), 7,12 (1H, d, J=1,3 Hz), 7,49 (1H, dd, J=8,6 Hz, 5,5 Hz), 10,86 (1H, s).

Se disolvió 6-fluorotriptamina (0,71 g) en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió gota a gota una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (1,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron monohidrato del ácido glicoxílico (Aldrich Co., 403 mg), una solución 1 N de hidróxido potásico (3,98 ml) y agua (80 ml) al residuo obtenido y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1,5 h. Después de enfriarse con hielo, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar un sólido de color pardo pálido. Se añadieron agua (80 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml) al sólido obtenido y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 h. Se añadió adicionalmente ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El material insoluble se filtró caliente, y el filtrado se ajustó a pH 12 o superior con una solución acuosa 6 N de hidróxido sódico. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar 7-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (516 mg, rendimiento del 68 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,36 (1H, s a), 2,56 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,95 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,82 (2H, s), 6,77 (1H, ddd, J=10,2 Hz, 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,04 (1H, dd, J=10,2 Hz, 2,4 Hz), 7,31 (1H, dd, J=8,6 Hz, 5,5 Hz), 10,76 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 4]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 3, se obtuvo 6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (516 mg, rendimiento del 42 %) a partir de 5-fluoroindol (Aldrich Co., 1,00 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_s) δ (ppm) : 2,54 (1H, s a), 2,55 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,95 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,83 (2H, s), 6,81 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J=10,2 Hz, 2,4 Hz), 7,23 (1H, dd, J=8,6 Hz, 4,7 Hz), 10,75 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 5]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 3, se obtuvo 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (573 mg, rendimiento del 64 %) a partir de hidrocloreto de 5-clorotriptamina (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 1,00 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,40 (1H, s a), 2,56 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,95 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,84 (2H, s), 6,98 (1H, dd, J=8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,26 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,36 (1H, d, J=2,4 Hz), 10,87 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 6]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 3, se obtuvo 6-hidroxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (0,77 g, rendimiento del 87 %) a partir de hidrocloreto de 5-hidroxitriptamina (Aldrich Co., 1,0 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,48-2,54 (3H, m), 2,95 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,80 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=8,6 Hz, 2,4 Hz), 6,65 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,6 Hz), 8,49 (1H, s a), 10,27 (1H, s). EM (ESI) m/z: 189 [M+H]⁺.

[Material de partida del ejemplo sintético 7]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 3, se obtuvo 7-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (708 mg, rendimiento del 77 %) a partir de 6-cloroindol (Aldrich Co., 1,00 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,41 (1H, s a), 2,57 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,96 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,83 (2H, s), 6,93 (1H, dd, J=8,6 Hz, 1,6 Hz), 7,29 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,34 (1H, d, J=8,6 Hz), 10,84 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 8]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 3, se obtuvo 7-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (184 mg, rendimiento del 14 %) a partir de 6-(trifluorometil)indol (LANCASTER Co., 1,02 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,40 (1H, s a), 2,62 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,98 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,90 (2H, s), 7,20-7,56 (2H, m), 7,59 (1H, s), 11,16 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 9]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 3, se obtuvo 5-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (379 mg, rendimiento del 23 %) a partir de 4-fluoroindol (Aldrich Co., 1,19 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,38 (1H, s a), 2,72 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,95 (2H, t, J=5,5 Hz), 6,65 (1H, m), 6,92 (1H, dt, J=7,8 Hz, 5,5 Hz), 7,08 (1H, d, J=7,8 Hz), 10,95 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 10]

- 5 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 3, se obtuvo 5-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (241 mg, rendimiento del 19 %) a partir de 4-cloroindol (Aldrich Co., 954 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,86-3,40 (5H, m), 3,87 (2H, s), 6,88-7,25 (3H, m), 11,00 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 11]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 3, se obtuvo 8-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (530 mg, rendimiento del 38 %) a partir de 7-metilindol (Aldrich Co., 1,00 g).

- 10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,37 (1H, s a), 2,40 (3H, s), 2,57 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,96 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,86 (2H, s), 6,98 (1H, dd, J=8,6 Hz, 2,4 Hz), 6,76-6,86 (2H, m), 7,16 (1H, d, J=7,8 Hz), 10,51 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 12]

- 15 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 3, se obtuvo 6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (800 mg, rendimiento del 87 %) a partir de hidrocloreto de 5-metilriptamina (Aldrich Co., 1,04 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2,35 (3H, s), 2,69 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,14 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,02 (2H, s), 6,83-6,88 (1H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 10,62 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 13]

- 20 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 3, se obtuvo 7-cloro-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (559 mg, rendimiento del 61 %) a partir de 6-cloro-5-fluoroindol (sintetizado según el método descrito en Tetrahedron Lett., 43, 42, 2002, 7581-7584, 1,82 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,59 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,20-4,00 (1H, m), 3,89 (2H, s), 7,30-7,44 (2H, m), 10,94 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 14]

- 25 Una mezcla de 5-amino-2-cloro-4-nitrobenzotrifluoruro (sintetizado según el método descrito en J. Org. Chem., 60, 18, 1995, 5838-5842, 24,9 g) y bromuro de hidrógeno al 48 % (400 ml) se enfrió con hielo. Se disolvió nitrito sódico (12,9 g) en una pequeña cantidad de agua y se añadió gota a gota a la misma. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h mientras se calentaba de -5 °C a 15 °C, se enfriaba con hielo y se alcalificaba con una solución acuosa 6 N de hidróxido sódico. El precipitado sólido se recogió por filtración y se lavó con agua para dar un sólido de color pardo. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo-hexano (1:50)) para dar 5-bromo-2-cloro-4-nitrobenzotrifluoruro (17,7 g, rendimiento del 56 %).
- 30

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,42 (1H, s), 8,54 (1H, s).

- 35 Una mezcla de hierro reducido (17,7 g), ácido acético (290 ml) y agua (145 ml) se agitó con calentamiento a 60 °C durante 15 min, se añadió a la misma 5-bromo-2-cloro-4-nitrobenzotrifluoruro (17,7 g) disuelto en 1,4-dioxano (100 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió acetato de etilo (700 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de celite (marca comercial). El filtrado se lavó tres veces con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y después con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)anilina (17,1 g, rendimiento del 100 %).

- 40 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6,34 (2H, s a), 6,97 (1H, s), 7,71 (1H, s).

- 45 Una mezcla de 2-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)anilina (17,1 g), trimetilsililacetileno (14,8 ml), dicloruro de bistrifenilfosfinepaladio (816 mg) y trietilamina (115 ml) se agitó a 60 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió éter dietílico y la mezcla se filtró a través de un filtro de celite (marca comercial). El filtrado se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo-hexano (1:20-1:10)) para dar 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[(trimetilsilil)etinio]anilina (16,5 g, rendimiento del 92 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,24 (9H, s), 6,27 (2H, s a), 6,94 (1H, s), 7,49 (1H, s).

- 50 Una mezcla de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[(trimetilsilil)etinio]anilina (16,5 g), yoduro de cobre (I) (20,4 g) y dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se agitó con calentamiento a 100 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió éter dietílico y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de celite (marca comercial), y el filtrado se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo-hexano (1:5-1:3)) para dar 6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-indol (5,75 g, rendimiento del 46 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6,64 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,09 (1H, s), 11,62 (1H, s).

Se añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (1,83 ml) a dimetilformamida (16 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió 6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-indol (3,24 g) disuelto en dimetilformamida (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y la mezcla se alcalificó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 6-cloro-5-(trifluorometil)indol-3-carbaldehído (3,25 g, rendimiento del 89 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,85 (1H, s), 8,49-8,53 (2H, m), 10,00 (1H, s), 12,53 (1H, s).

Se añadieron nitrometano (20 ml) y acetato de amonio (1,6 g) a 6-cloro-5-(trifluorometil)indol-3-carbaldehído (3,25 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol-agua (1:1) y se secó para dar un sólido de color pardo. Este sólido se lavó en un estado de suspensión con éter dietílico, se recogió por filtración y se secó para dar 6-cloro-3-[(E)-2-nitrovinil]-5-(trifluorometil)-1H-indol (1,86 g, rendimiento del 49 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,82 (1H, s), 8,18 (1H, d, $J=13,3$ Hz), 8,43 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,47 (1H, d, $J=13,3$ Hz), 12,54 (1H, s a).

Después, mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 3, se obtuvo 7-cloro-6-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (512 mg, rendimiento del 29 %) a partir de 6-cloro-3-[(E)-2-nitrovinil]-5-(trifluorometil)-1H-indol (1,86 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,86 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 3,29 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 4,22 (2H, s), 7,66 (1H, s), 7,96 (1H, s), 11,62 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 15]

Una mezcla de 2-yodotiofeno (Aldrich Co., 1,0 g), 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazina (Aldrich Co. (en lo sucesivo, el mismo), 1,06 g), yoduro de cobre (I) (45 mg), etilenglicol (530 μl), fosfato potásico (2,02 g) y 2-propanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de un filtro de Celite (marca comercial). El filtrado se lavó 3 veces con amoniaco acuoso al 28 % y después se lavó con salmuera saturada. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un sólido de color pardo.

El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo-hexano (7:3)) para dar éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-tienil)piperazin-1-carboxílico (984 mg, rendimiento del 77 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,42 (9H, s), 3,01 (4H, m), 3,45 (4H, m), 6,18-6,22 (1H, m), 6,74-6,78 (2H, m).

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-tienil)piperazin-1-carboxílico (700 mg) en acetato de etilo (4 ml), se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar hidrocloreuro de 1-(2-tienil)piperazina (532 mg, rendimiento del 98 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,17-3,36 (8H, m), 6,28 (1H, d, $J=3,5$ Hz), 6,75-6,88 (2H, m), 9,51 (1H, s a).

[Material de partida del ejemplo sintético 16]

Se disolvieron bromuro de 4-bromobencilo (Aldrich Co., 2,0 g) y morfolina (0,73 ml) en acetonitrilo (15 ml), se añadió carbonato potásico (1,3 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (5:1)) para dar 4-(4-bromobenzil)morfolina (1,55 g). Se añadieron 4-(4-bromobenzil)morfolina (1,55 g), 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazina (1,27 g), 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo (37 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (57 mg) y *terc*-butóxido sódico (1,2 g) a tolueno (13 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. El material insoluble se filtró a través de un filtro de Celite (marca comercial) y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]piperazin-1-carboxílico obtenido se disolvió en diclorometano, se añadió ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4-(4-piperazin-1-ilbenzil)morfolina (1,06 g, rendimiento del 51 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,28 (4H, t, $J=4,2$ Hz), 2,76-2,84 (4H, m), 2,95-3,02 (4H, m), 3,05 (1H, s a), 3,52 (4H, t, $J=4,5$ Hz), 6,83 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,09 (2H, d, $J=8,4$ Hz).

[Material de partida del ejemplo sintético 17]

5 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 16, se sintetizó éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboxílico a partir de 5-bromo-2-fluorobenzotrifluoruro (Aldrich Co., 1,5 g) y 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazina (1,38 g). Estos se disolvieron en acetato de etilo, se añadió ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El precipitado sólido se recogió por filtración y se secó para dar hidrocloreto de 1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]piperazina (1,31 g, rendimiento del 75 %).

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,17-3,22 (4H, m), 3,40-3,46 (4H, m), 7,22-7,45 (3H, m), 9,46 (2H, s a).

[Material de partida del ejemplo sintético 18]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 17, se obtuvo hidrocloreto 1-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]piperazina (1,0 g, rendimiento del 86 %) a partir de 5-bromo-2-metoxibenzotrifluoruro (LANCASTER Co., 1,0 g) y 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazina (840 mg).

15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,18-3,23 (4H, m), 3,28-3,35 (4H, m), 7,15-7,32 (3H, m), 9,31 (2H, s a).

[Material de partida del ejemplo sintético 19]

20 Se añadió 2-amino-4-(trifluorometil)tiazol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 500 mg) a bromuro de hidrógeno acuoso al 48 % (6 ml) y, en enfriamiento con hielo, se añadió gota a gota a la misma solución acuosa de hidrogenosulfato sódico (266 mg) disuelto en agua (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron una solución acuosa de hidrogenosulfato sódico y después una solución acuosa de hidróxido sódico, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo-hexano (1:9)) para dar 2-bromo-4-(trifluorometil)tiazol (167 mg, rendimiento del 24 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,55 (1H, s).

25 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 17, se obtuvo hidrocloreto de 1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperazina (194 mg, rendimiento del 53 %) a partir de 2-bromo-4-(trifluorometil)tiazol (309 mg) y 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazina (300 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,19-3,24 (4H, m), 3,66-3,75 (4H, m), 7,68 (1H, s), 9,57 (2H, s a).

[Material de partida del ejemplo sintético 20]

30 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 17, se obtuvo hidrocloreto de 1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]piperazina (951 mg, rendimiento del 81 %) a partir de 3-bromo-5-fluorobenzotrifluoruro (Aldrich Co., 1,0 g) y 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazina (920 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,00-3,65 (8H, m), 6,80-7,19 (3H, m), 9,16 (2H, s a).

[Material de partida del ejemplo sintético 21]

35 En enfriamiento con hielo, se añadió hidrocloreto de 1-clorometil-4,9-dihidro-3H- β -carbolina (sintetizado según el método descrito en J. Med. Chem., 34, 8, 1991, 2624-2633, 400 mg) a una mezcla de morfina (684 mg) y metanol (4,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. En enfriamiento con hielo, se añadió borohidruro sódico (119 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 h. La mezcla de reacción se alcalificó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo-metanol (20:1)) para dar 1-(morfolin-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (353 mg, rendimiento del 83 %).

45 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,47-2,55 (2H, m), 2,58-2,84 (7H, m), 3,01-3,10 (1H, m), 3,37-3,45 (1H, m), 3,80-3,86 (1H, m), 4,20-4,27 (1H, m), 7,06-7,18 (2H, m), 7,32-7,37 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 9,28 (1H, s a).

[Material de partida del ejemplo sintético 22]

50 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 21 y añadiendo trietilamina (1,28 ml), se obtuvo dimetil(2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolin-1-ilmetil) amina (305 mg, rendimiento del 72 %) a partir de hidrocloreto de dimetilamina (751 mg) e hidrocloreto de 1-clorometil-4,9-dihidro-3H- β -carbolina (sintetizado según el método descrito en J. Med. Chem., 34, 8, 1991, 2624-2633, 470 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,40 (6H, s), 2,48-2,54 (1H, m), 2,60-2,68 (1H, m), 2,69-2,90 (2H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,37-3,45 (1H, m), 4,15-4,23 (1H, m), 7,04-7,51 (4H, m), 9,50 (1H, s a).

[Material de partida del ejemplo sintético 23]

5 A una mezcla de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico (sintetizado según el método descrito en Bioorg. Med. Chem., 8, 5, 2000, 1041-1058, 3,9 g), trietilamina (2,87 ml) y benceno (12 ml) se le añadió difenilfosforil azida (Aldrich Co., 4,44 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un filtró de gel de sílice y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido. Se añadió tolueno (20 ml) al aceite y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron diclorometano (35 ml) y tetraacetato de plomo (5,70 g) al residuo
10 obtenido. Después de eso, se añadió a la misma 1-aminobenzotriazol (Aldrich Co., 1,54 g) disuelto en diclorometano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar éster *terc*-butílico del ácido 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[c]-1,7-naftiridin-3 (2H)-carboxílico (1,14 g, rendimiento del 33 %).

15 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,44 (9H, s), 2,68 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,65 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,31 (2H, s), 7,45-8,23 (4H, m), 11,24 (1H, s a).

Se añadió éster *terc*-butílico del ácido 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[c]-1,7-naftiridin-3 (2H)-carboxílico (1,13 g) a tetrahidrofurano (30 ml) y se disolvió agitando la mezcla a 60 °C. Se añadió ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar 1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]-1,7-naftiridin-6 (2H)-ona (884 mg, rendimiento del 90 %).

20 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,87-2,95 (2H, m), 3,38-3,47 (2H, m), 4,04 (2H, s), 7,52-8,25 (4H, m), 9,69 (2H, s a), 11,37 (1H, s a).

[Material de partida del ejemplo sintético 24]

25 Se suspendió hidrocloreto de bis(2-cloroetil)amina (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 25,2 g) en cloruro de metileno (280 ml) y la suspensión se enfrió a 0 °C. Se añadieron piridina (24 ml) y cloruro de p-toluenosulfonilo (28,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (15:1-5:1)) para dar N,N-bis(2-cloroetil)-4-metilbencenosulfoneamida (30,0 g, rendimiento del 71 %).

30 RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,41 (3H, s), 3,45 (4H, t, J=6,9 Hz), 3,72 (4H, t, J=6,9 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,2 Hz).

[Material de partida del ejemplo sintético 25]

35 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 24, se obtuvo N,N-bis(2-bromoetil)-4-metilbencenosulfoneamida (7,7 g, rendimiento del 61 %) a partir de hidrobromuro de bis(2-bromoetil)amina (sintetizado según el método descrito en J. Med. Chem., 43, 16, 2000, 3157-3167, 10,2 g).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,40 (3H, s), 3,47-3,60 (8H, m), 7,44 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,2 Hz).

40 [Material de partida del ejemplo sintético 26]

Se añadieron hidrocloreto de bis(2-cloroetil)amina (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 3,0 g) disuelto en acetona (50 ml), carbonato potásico (3,0 g) y cloroformato de etilo (2,4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar bis(2-cloroetil)carbamato de etilo (3,7 g, rendimiento del 100 %).

45 RMN ^1H (300 Hz, CDCl_3) δ (ppm): 1,28 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,63-3,67 (8H, m), 4,17 (2H, q, J=7,1 Hz).

[Material de partida del ejemplo sintético 27]

Se añadió hidrocloreto de bis(2-cloroetil)amina (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 1,0 g) a una mezcla de éter dietílico (15 ml) y agua (15 ml). Se añadieron carbonato potásico (0,85 g) y bicarbonato de di-*terc*-butilo (1,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar bis(2-cloroetil)carbamato de *terc*-butilo (0,83 g, rendimiento del 61 %).

50

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,48 (9H, s), 3,57-3,62 (4H, m), 3,74-3,78 (4H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 28]

Se disolvió amida del ácido isonipecótico (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 2,1 g) en cloruro de metileno (50 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadieron piridina (4 ml) y anhídrido de ácido trifluoroacético (5,6 ml) y la mezcla se agitó durante 8 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en éter dietílico (34 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (34 ml), se añadió bicarbonato de di-*terc*-butilo (7,2 g) disuelto en éter dietílico (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se repartió añadiendo agua. La fase orgánica se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar éster *terc*-butilico del ácido 4-cianopiperidin-1-carboxílico (3,1 g, rendimiento del 88 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,39 (9H, s), 1,54-1,67 (2H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 2,93-3,20 (3H, m), 3,50-3,57 (2H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 29]

Se disolvió cianuro de 4-fluorobencilo (Aldrich Co., 2,5 g) en dimetilsulfóxido (50 ml), y se añadió a la misma amida sódica (1,45 g). Mientras se agitaba con calentamiento a 50 °C, se añadió el compuesto (5 g) del Material de partida del ejemplo sintético 24 y la mezcla se agitó durante 6 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (10:1-2:1)). Al intermedio se le añadió una solución de ácido acético saturada con hidrobromuro (5 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió éter dietílico (20 ml). El precipitado sólido se recogió por filtración para dar hidrobromuro de 4-ciano-4-(4-fluorofenil)piperidina (0,84 g, rendimiento del 61 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,22-2,28 (2H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 3,12-3,17 (2H, m), 3,50-3,55 (2H, m), 7,32-7,39 (2H, m), 7,55-7,61 (2H, m), 8,67 (2H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 30]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 29, se obtuvo hidrobromuro de 4-ciano-4-(2-metoxifenil)piperidina (2,1 g, rendimiento del 30 %) a partir de cianuro de 2-metoxibencilo (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 3,18 g) y el compuesto (5,1 g) del Material de partida del ejemplo sintético 26.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,16-2,26 (2H, m), 2,49-2,57 (2H, m), 3,17 (2H, d, $J=13,2$ Hz), 3,52 (2H, d, $J=13,2$ Hz), 3,89 (3H, s), 7,06 (1H, t, $J=7,4$ Hz), 7,20 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,39 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,47 (1H, t, $J=7,4$ Hz), 8,74 (2H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 31]

El compuesto (1,75 g) del Material de partida del ejemplo sintético 28 y 4-fluorobenzotrifluoruro (Aldrich Co., 0,41 g) se disolvieron en tolueno (1 ml). Se añadió una solución de hexametildisilazida potásica-tolueno (0,5 M, 7,5 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico acuoso 1 N enfriado con hielo y la mezcla se extrajo con tolueno. La fase orgánica se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (3 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente con agitación. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter dietílico y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar hidrocloreto de 4-ciano-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina (0,33 g, rendimiento del 45 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,41-2,51 (4H, m), 3,06-3,16 (2H, m), 3,50-3,57 (2H, m), 7,77-7,79 (2H, m), 7,89-7,91 (2H, m), 9,29 (2H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 32]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 31, se obtuvo hidrocloreto de 4-ciano-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidina (0,33 g, rendimiento del 45 %) a partir del compuesto (500 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 28 y 3-fluorobenzotrifluoruro (Aldrich Co., 590 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,28-2,34 (2H, m), 2,50-2,55 (2H, m), 3,11-3,20 (2H, m), 3,53-3,57 (2H, m), 7,75-7,89 (4H, m), 8,64 (2H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 33]

Se disolvió cianuro de 2-fluorobencilo (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 0,99 g) en tetrahidrofurano (18 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadieron amida sódica (550 mg) y el compuesto (1,91 g) del Material de partida del ejemplo sintético 24 y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se lavó en un estado de suspensión con éter dietílico. Se añadió una solución de ácido acético saturada con hidrobromuro (5 ml) al intermedio y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió éter dietílico al residuo obtenido. El precipitado sólido se recogió por filtración para dar hidrobromuro de 4-ciano-4-(2-fluorofenil)piperidina (0,27 g, rendimiento del 15 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,22-2,32 (2H, m), 2,50-2,54 (2H, m), 3,11-3,23 (2H, m), 3,52-3,57 (2H, m), 7,32-7,41 (2H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 8,65 (1H, s), 8,76 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 34]

Se disolvió cianuro de 4-cloro-3-[(trifluorometil)fenil]bencilo (MATRIX Co., 830 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadieron amida sódica (290 mg) y el compuesto (830 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 27 y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (10:1-2:1)). Se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (5 ml) al intermedio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió éter dietílico y la mezcla se agitó a 0 °C. El precipitado sólido se recogió por filtración. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al sólido y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol-cloroformo (20:1)) para dar 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-cianopiperidina (74 mg, rendimiento del 8 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,89-1,95 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,75-2,84 (2H, m), 3,04-3,08 (2H, m), 7,81-7,89 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 35]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 33, se obtuvo hidrobromuro de 4-ciano-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]piperidina (0,4 g, rendimiento del 20 %) a partir de cianuro de 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo (APOLLO Co., 1,7 g) y el compuesto (2,9 g) del Material de partida del ejemplo sintético 25.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,29-2,37 (2H, m), 2,58 (2H, d, J=13,7 Hz), 3,10-3,19 (2H, m), 3,56 (2H, d, J=13,7 Hz), 7,75-7,85 (3H, m), 8,62 (1H, s), 8,85 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 36]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 33, se obtuvo hidrobromuro de 4-(5-bromo-2-tienil)-4-cianopiperidina (0,25 g, rendimiento del 41 %) a partir de tiofeno-2-acetonitrilo (Aldrich Co., 700 mg) y el compuesto (1,9 g) del Material de partida del ejemplo sintético 25.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,77-1,86 (2H, m), 2,13-2,17 (2H, m), 2,69-2,77 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 7,03-7,07 (1H, m), 7,16-7,20 (2H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 37]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 33, se obtuvo hidrobromuro de 4-ciano-4-(3,5-difluorofenil)piperidina (1,5 g, rendimiento del 98 %) a partir de cianuro de 3,5-difluorobencilo (Aldrich Co., 1,0 g) y el compuesto (2,3 g) del Material de partida del ejemplo sintético 25.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,20-2,31 (2H, m), 2,50-2,54 (2H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,51-3,55 (2H, m), 7,29-7,42 (3H, m), 8,61 (1H, s), 8,80 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 38]

El compuesto (2,0 g) del Material de partida del ejemplo sintético 28 se disolvió en tolueno (2 ml), se añadió a la misma una solución de hexametildisilazida sódica-tolueno (0,6 M, 18,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de 4-bromo-2-clorofluorobenceno (Aldrich Co., 1,8 g), acetato de paladio (116 mg), 2,2-bis(difenilfosfina)-1,1-binaftilo (323 mg) y tolueno (3 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 8 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y se añadió una

solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (3 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente cuando se agitó. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió éter dietílico. El precipitado sólido se recogió por filtración para dar hidrocloreto de 4-(4-bromo-2-clorofenil)-4-cianopiperidina (0,32 g, rendimiento del 11 %).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,26-2,34 (2H, m), 2,69 (2H, d, J=13,3 Hz), 3,08-3,20 (2H, m), 3,53 (2H, d, J=13,3 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,72 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,92 (1H, s), 9,24 (1H, s), 9,26 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 39]

- 10 Éster *terc*-butílico del ácido 4-[[[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-3,6-dihidropiridin-1 (2H)carboxílico (sintetizado según el método descrito en Synthesis, 1991, 993-995, 1,0 g), ácido 3-cloro-4-fluorofenilbórico (Aldrich Co., 790 mg), cloruro de litio (380 mg), *tetra*quistrifenilfosfina de paladio (170 mg) y una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (5 ml) se añadieron a dimetoxietano (12 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico y amoníaco acuoso y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (20:1-10:1)). El intermedio se disolvió en cloruro de metileno y se añadió ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El precipitado sólido se recogió por filtración para dar 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (357 mg, rendimiento del 56 %).

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,40-2,42 (2H, m), 3,00-3,01 (2H, m), 3,46-3,47 (2H, m), 6,26 (1H, s), 7,05-7,62 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 40]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 39, se obtuvo 4-(2,3-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (278 mg, rendimiento del 62 %) a partir de 2,3-difluorofenilbórico (Aldrich Co., 363 mg).

- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,60-2,61 (2H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,73-3,74 (2H, m), 6,09 (1H, s), 7,18-7,42 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 41]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 39, se obtuvo 4-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,0 g, rendimiento del 65 %) a partir de ácido 2,4-difluorofenilbórico (Aldrich Co., 1,42 g).

- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,50-2,51 (2H, m), 3,31-3,32 (2H, m), 3,75-3,76 (2H, m), 6,00 (1H, s), 7,09-7,46 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 42]

- 35 Una solución de bromuro de 5-clorotienil magnesio-tetrahidrofurano (Aldrich Co., 0,5 M, 22 ml) se enfrió a 0 °C, y se añadió a la misma 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-piperidona (Aldrich Co. (en lo sucesivo, el mismo), 2,0 g) disuelto en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se retiró por filtración un sólido. El filtrado se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (5:1)). El intermedio se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. El precipitado sólido se recogió por filtración para dar hidrocloreto de 4-(5-cloro-2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (637 mg, rendimiento del 23 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,26-2,27 (2H, m), 2,84-2,85 (2H, m), 3,29-3,30 (2H, m), 6,06 (1H, s), 6,89 (2H, d, J=2,7 Hz), 7,01 (2H, d, J=2,7 Hz).

- 45 [Material de partida del ejemplo sintético 43]

Se disolvió 3-bromo-N,N-dimetilanilina (Aldrich Co., 1,24 g) en tetrahidrofurano (18 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Una solución de hexano n-butillitio (2,6 M, 3,0 ml) se añadió a la solución y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió a la misma 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-piperidona (1,0 g) y la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano: acetato de etilo (5:1-2:1)). Se añadieron ácido sulfúrico acuoso al 10 % (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) al intermedio y la mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica

se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4-[3-(dimetilamino)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (119 mg, rendimiento del 10 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,35-2,51 (2H, m), 2,91 (6H, s), 2,95-3,00 (2H, m), 3,37-3,40 (2H, m), 6,07 (1H, s), 6,60-6,73 (3H, m), 7,07-7,13 (1H, m).

5 [Material de partida del ejemplo sintético 44]

Se disolvió 5-bromo-2-clorobenzotrifluoruro (Aldrich Co., 2,0 g) en éter dietílico (50 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Una solución de hexano n-butillitio (2,6 M, 3,2 ml) se añadió a la solución y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió 1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-piperidona (Aldrich Co., 1,6 g) y la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (5:1-2:1)). El intermedio se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. El precipitado sólido se recogió por filtración para dar hidrocloreuro de 3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-ol (655 mg, rendimiento del 27 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,68-1,83 (2H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,51-2,61 (1H, m), 2,92-2,96 (1H, m), 3,10-3,26 (2H, m), 3,70-3,78 (1H, m), 6,45 (1H, s), 7,70-7,78 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,44 (1H, s), 9,46 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 45]

Se disolvió 5-bromo-3-fluorobenzotrifluoruro (APOLLO Co., 9,0 g) en éter dietílico (110 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Una solución de hexano n-butillitio (2,71 M, 17,5 ml) se añadió a esta solución y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Después, se añadió 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-piperidona (6,71 g). Después, la temperatura de reacción se calentó a 0 °C y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (5:1-2:1)). Después, el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (150 ml), y se añadió a la misma ácido sulfúrico acuoso al 10 % (10 ml). La mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, el sistema de reacción se basificó (pH=9) con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (9,89 g, rendimiento del 56 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,76-1,81 (2H, m), 2,21-2,31 (2H, m), 3,17-3,32 (4H, m), 5,85 (1H, s), 7,55-7,60 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 46]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-[2-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (952 mg, rendimiento del 85 %) a partir de 2-(trifluorometil)bromobenceno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 1,0 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,88-1,93 (2H, m), 2,27-2,29 (2H, m), 3,18-3,19 (4H, m), 5,47 (1H, s), 7,46-7,79 (4H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 47]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-ol (381 mg, rendimiento del 37 %) a partir de 3-(trifluorometoxi)bromobenceno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 700 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,75 (2H, m), 2,22-2,25 (2H, m), 3,16-3,19 (4H, m), 5,04 (1H, s), 7,26-7,54 (4H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 48]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (832 mg, rendimiento del 69 %) a partir de 4-fluoro-3-(trifluorometil)bromobenceno (APOLLO CO., 1,0 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74-1,78 (2H, m), 2,25-2,28 (2H, m), 3,00-3,12 (4H, m), 5,04 (1H, s), 7,51-7,83 (3H, m).

50 [Material de partida del ejemplo sintético 49]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-[4-metil-3-

(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (1,76 g, rendimiento del 68 %) a partir de 4-metil-3-(trifluorometil)bromobenceno (APOLLO CO., 2,9 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,76-1,78 (2H, m), 2,22-2,26 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,50-2,52 (2H, m), 2,99-3,00 (2H, m), 5,05 (1H, s), 7,44-7,75 (3H, m).

5 [Material de partida del ejemplo sintético 50]

Se disolvió 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-piperidona (2,19 g) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de 3-fluorofenilmagnesio (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 1 M, 13,2 ml) y la mezcla se agitó durante 6 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (5:1-2:1)). Después, se añadió ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió éter dietílico y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar hidrocloreto de 4-(3-fluorofenil)piperidin-4-ol (902 mg, rendimiento del 35 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,72-1,77 (2H, m), 2,19-2,29 (2H, m), 3,18 (4H, m), 5,62 (1H, s), 7,07-7,46 (4H, m), 8,96 (2H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 51]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-(3,5-difluorofenil)piperidin-4-ol (6,6 g, rendimiento del 60 %) a partir de 3,5-difluorobromobenceno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 10,0 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,73-1,76 (2H, m), 2,22-2,26 (2H, m), 2,50-2,57 (2H, m), 3,10-3,12 (2H, s), 5,23 (1H, s), 7,00-7,16 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 52]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-(3-piridil)piperidin-4-ol (600 mg, rendimiento del 34 %) a partir de 3-bromopiridina (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 1,9 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,57-1,62 (2H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 2,73-2,78 (2H, m), 2,89-2,98 (2H, m), 5,04 (1H, s), 7,32-8,71 (4H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 53]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-(5-cloro-2-tienil)piperidin-4-ol (3,08 g, rendimiento del 81 %) a partir de 2-bromo-5-clorotiofeno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 2,77 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,64-1,78 (4H, m), 2,68-2,72 (2H, m), 2,80-2,86 (2H, m), 5,48 (1H, s), 6,76 (2H, d, J=3,6 Hz), 6,92 (2H, d, J=3,6 Hz).

[Material de partida del ejemplo sintético 54]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-(3-cloro-4-fluorofenil)piperidin-4-ol (3,13 g, rendimiento del 53 %) a partir de 3-cloro-4-fluorobromobenceno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 12,6 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,45-1,49 (2H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 2,72-2,92 (4H, m), 5,00 (1H, s), 7,29-7,59 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 55]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-4-ol (393 mg, rendimiento del 17 %) a partir de 3,4,5-trifluorobromobenceno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 2,53 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,42-1,46 (2H, m), 1,77-1,82 (2H, m), 2,64-2,71 (2H, m), 2,81-2,85 (2H, m), 5,04 (1H, s), 7,25-7,54 (2H, m).

45 [Material de partida del ejemplo sintético 56] [Material de partida del ejemplo sintético 58]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-ol (1,13 g, rendimiento del 49 %) a partir de 4-cloro-3-fluorobromobenceno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 2,5 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,40-1,46 (2H, m), 1,75-1,81 (2H, m), 2,67-2,72 (2H, m), 2,82-2,86 (2H, m), 5,01 (1H, s), 7,32-7,61 (3H, m).

Puede obtenerse, como un subproducto, 4-(5-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-ol.

[Material de partida del ejemplo sintético 57]

- 5 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (120 mg, rendimiento del 32 %) a partir de 4-fluoro-2-(trifluorometil)bromobenceno (APOLLO CO., 300 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,92-1,94 (2H, m), 2,46-2,48 (2H, m), 3,20-3,22 (4H, m), 5,54 (1H, s), 7,64-7,65 (3H, m).

10 **[Material de partida del ejemplo sintético 59]**

- Se disolvió 3-cloro-2-fluoroyodobenceno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 3,1 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de cloruro de isopropilmagnesio-tetrahidrofurano (2 M, 18 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. Después, se añadió 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-piperidona (2 g) y la mezcla se agitó durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (5:1-2:1)). Después, el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml) y se añadió a la misma
- 15 ácido sulfúrico acuoso al 10 % (5 ml). La mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, el sistema de reacción se basificó (pH=9) con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4-(3-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-ol (1,0 g, rendimiento del 44 %).
- 20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,48-1,51 (2H, m), 2,01-2,05 (2H, m), 2,69-2,70 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 5,13 (1H, s), 7,17-7,60 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 60]

- 25 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-ol (1,2 g, rendimiento del 49 %) a partir de 3,4-diclorobromobenceno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 2,5 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,49-1,52 (2H, m), 1,74-1,79 (2H, m), 2,50-2,51 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 5,03 (1H, s), 7,40-7,70 (3H, m).

30 **[Material de partida del ejemplo sintético 61]**

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-(3-cloro-5-fluorofenil)piperidin-4-ol (1,27 g, rendimiento del 55 %) a partir de 3-cloro-5-fluorobromobenceno (APOLLO CO., 2,3 g).

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,42-1,45 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 2,62-2,73 (2H, m), 2,80-2,84 (2H, m), 5,04 (1H, s), 7,25-7,71 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 62]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-4-ol (1,17 g, rendimiento del 52 %) a partir de 5-bromo-2-clorotolueno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 2,3 g).

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,71-1,73 (2H, m), 2,20-2,28 (2H, m), 3,12-3,17 (4H, m), 5,54 (1H, s), 7,27-7,47 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 63]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-(3-clorofenil)piperidin-4-ol (890 mg, rendimiento del 42 %) a partir de 3-clorobromobenceno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 2,1 g).

- 45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,50-1,52 (2H, m), 1,75-1,80 (2H, m), 2,50-2,51 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 5,03 (1H, s), 7,35-7,70 (4H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 64]

El compuesto del título [4-(2-naftil)piperidin-4-ol] puede sintetizarse según el método descrito en el documento

WO97/48698.

[Material de partida del ejemplo sintético 65]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(2-cloropiridin-4-il)piperidin-4-ol (717 mg, rendimiento del 20 %) a partir de 2-cloro-4-yodopiridina (Frontier Co., 4,25 g).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,47-1,50 (2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 2,76-2,90 (2H, m), 2,91-2,95 (2H, m), 5,24 (1H, s), 7,43-8,35 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 66]

- 10 Se disolvió 4-bromo-1,2-(metilendioxi)benceno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 2,0 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Una solución de hexano n-butillitio (2,44 M, 5,7 ml) se añadió a la solución. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y se añadió 1-(etoxicarbonil)-4-piperidona (Aldrich Co., 1,7 g). Después, la temperatura de reacción se elevó a 0 °C y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (5:1-2:1)). Después, el residuo se disolvió en etilenglicol (20 ml),
- 15 se añadió una solución acuosa al 50 % de hidróxido potásico y la mezcla se agitó con calentamiento a 120 °C durante 6 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4-(1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-ol (1,0 g, rendimiento del 43 %).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,29-1,32 (2H, m), 1,56-1,61 (2H, m), 2,53-2,55 (2H, m), 2,90-2,93 (2H, m), 4,53 (1H, s), 5,79 (2H, s), 6,64-6,84 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 67]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(3-metilfenil)piperidin-4-ol (13,5 g, rendimiento del 68 %) a partir de 3-yodotolueno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 20 g).

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,48 (2H, d, J=11,6 Hz), 1,72-1,79 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,89 (2H, d, J=11,6 Hz), 2,91-2,98 (2H, m), 6,98-7,28 (4H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 68]

- 30 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(3-cianofenil)piperidin-4-ol (484 mg, rendimiento del 30 %) a partir de 3-cianoyodobenceno (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 2,0 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,50 (2H, d, J=16,0 Hz), 1,80-1,86 (2H, m), 2,76 (2H, d, J=16,0 Hz), 2,90-2,96 (2H, m), 5,06 (1H, s), 7,52-7,85 (4H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 69]

- 35 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-[3-(metiltio)fenil]piperidin-4-ol (1,6 g, rendimiento del 81 %) a partir de 3-bromotioanisol (Aldrich Co., 1,5 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,43-1,45 (2H, m), 1,72-1,75 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,85-2,88 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 5,04 (1H, s), 7,00-7,28 (4H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 70]

- 40 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-(3-etilfenil)piperidin-4-ol (1,46 g, rendimiento del 79 %) a partir de 3-etilbromobenceno (Avocado Co., 2,0 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,18-1,99 (3H, m), 1,48 (2H, d, J=11,2 Hz), 1,77-1,80 (2H, m), 2,49-2,62 (2H, m), 2,70 (2H, d, J=11,2 Hz), 2,91-2,94 (2H, m), 4,67 (1H, s), 7,01-7,31 (4H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 71]

- 45 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)piperidin-4-ol (576 mg, rendimiento del 32 %) a partir de 1-acetil-5-bromoindolina (Lancaster Co., 2,0 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,50-1,64 (4H, m), 1,72-1,85 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,50-2,51 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 4,84 (1H, s), 7,00-7,20 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 72]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(2,5-diclorofenil)piperidin-4-ol (7,5 g, rendimiento del 39 %) a partir de 1,4-dicloro-2-yodobenceno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 25 g).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,36 (2H, d, J=12,0 Hz), 2,41-2,48 (2H, m), 2,74 (2H, d, J=12,0 Hz), 2,91-2,95 (2H, m), 7,30-8,31 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 73]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (663 mg, rendimiento del 35 %) a partir de 3,5-bis(trifluorometil)bromobenceno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 1,46 g).

- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,69 (2H, d, J=12,6 Hz), 2,06-2,17 (2H, m), 3,05 (2H, d, J=12,6 Hz), 3,33-3,59 (2H, m), 5,69 (1H, s), 8,03-8,08 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 74]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (409 mg, rendimiento del 32 %) a partir de 3-bromo-4-fluorobenzotrifluoruro (APOLLO Co., 1,44 g).

- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,43-1,48 (2H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,70-2,75 (2H, m), 2,92 (2H, m), 5,30 (1H, s), 7,34-7,98 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 75]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (903 mg, rendimiento del 65 %) a partir de 3-bromo-4-clorobenzotrifluoruro (APOLLO Co., 1,56 g).

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1,37-1,41 (2H, m), 2,51-2,53 (2H, m), 2,71-2,81 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 5,33 (1H, s), 7,64-8,16 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 76]

Se añadió una solución acuosa de ácido bromhídrico (2 M, 2 ml) a alcohol 5-bromo-2-clorobencilo (Aldrich Co., 1 g) y la mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 5-bromo-2-clorobencilbromuro (1,3 g).

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4,71 (2H, s), 7,45-7,47 (1H, m), 7,56-7,59 (1H, m), 7,89 (1H, m).

Se disolvió 5-bromo-2-clorobencilbromuro (1,3 g) en acetonitrilo (30 ml). Se añadieron a la misma dietilamina (334 mg) y carbonato potásico (2 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (2:1-1:2)) para dar un sólido de color blanco.

- 35 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 45, se obtuvo 4-{4-cloro-3-[(dietilamino)metil]fenil}piperidin-4-ol (610 mg, rendimiento del 46 %) a partir de este sólido de color blanco (1,24 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,05-1,07 (6H, m), 1,48-1,51 (2H, m), 1,77-1,81 (2H, m), 2,70-2,73 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,51 (2H, s), 7,11-7,41 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 77]

Ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fenilpiperidin-4-carboxílico (Bionet Co., 1,0 g), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (733 mg), 1-hidroxibenzotriazol (370 mg), morfina (1 g) y trietilamina (0,76 ml) se disolvieron en dimetilformamida (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió a la misma hidróxido sódico 1 N. El precipitado sólido se recogió por filtración para dar éster *terc*-butilico del ácido 4-(morfolin-4-ilcarbonil)-4-fenil-1-piperidincarboxílico (907 mg, rendimiento del 89 %).

- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,73-1,79 (2H, m), 2,16-2,21 (2H, m), 3,17-3,38 (10H, m), 4,01-4,04 (2H, m), 7,24-7,41 (5H, m).

Se disolvió éster *terc*-butilico del ácido 4-(morfolin-4-ilcarbonil)-4-fenil-1-piperidincarboxílico (907 mg) en cloruro de metileno (6 ml) y se añadió a la misma ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo tres veces con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a

- 50

presión reducida para dar 4-(morfolin-4-ilcarbonil)-4-fenilpiperidina (600 mg, rendimiento del 91 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,69-1,76 (2H, m), 2,09-2,13 (2H, m), 2,73-2,84 (4H, m), 3,21-3,30 (8H, m), 7,23-7,41 (5H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 78]

- 5 Se disolvió ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fenilpiperidin-4-carboxílico (Bionet Co., 1,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y trietilamina (0,55 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. En enfriamiento con hielo, se añadió clorofornato de etilo (0,34 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió borohidruro sódico (250 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió hidróxido sódico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar éster *terc*-butílico del ácido 4-(hidroximetil)-4-fenil-1-piperidincarboxílico (1,0 g, rendimiento del 98 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,37-1,39 (9H, m), 1,73-1,77 (2H, m), 2,67-2,69 (2H, m), 2,69-2,71 (2H, m), 3,62-3,66 (2H, m), 4,04-4,66 (1H, m), 7,19-7,38 (5H, m).

- 15 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-(hidroximetil)-4-fenil-1-piperidincarboxílico (953 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (157 mg) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió ácido dimetilsulfúrico (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar un aceite incoloro. Se añadieron cloruro de metileno (6 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al aceite y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió hidróxido sódico 1 N y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4-(metoximetil)-4-fenilpiperidina (237 mg, rendimiento del 35 %).

- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,78-1,83 (2H, m), 1,97-1,99 (2H, m), 2,49-2,59 (2H, m), 2,77-2,82 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,57-3,59 (2H, m), 7,16-7,38 (5H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 79]

- 30 Se disolvió 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxipiperidina (ACROS Co., 2,0 g) en cloruro de metileno (10 ml), y se añadieron a la misma piridina (0,6 ml) y clorofornato de etilo (0,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (1:2)) para dar éter etílico del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (2,03 g, rendimiento del 81 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,18-1,21 (3H, m), 1,55-1,59 (2H, m), 1,88-1,89 (2H, m), 3,01-3,33 (2H, m), 3,90-3,98 (2H, m), 4,04-4,06 (2H, m), 5,46 (1H, s), 7,65-7,96 (3H, m).

- 35 Se disolvió éster etílico del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (2,0 g) en dimetilformamida y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió a la misma hidruro sódico (250 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, se añadió yoduro de metilo (0,4 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min y se calentó a temperatura ambiente. Se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo tres veces con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron etanol (20 ml) y una solución acuosa 6 N de hidróxido sódico (15 ml) al residuo obtenido y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 12 N y se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-metoxipiperidina (1,56 g, rendimiento del 93 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,14-2,18 (4H, m), 2,93 (3H, s), 3,02-3,23 (4H, m), 7,69-7,81 (3H, m).

- 45 [Material de partida del ejemplo sintético 80]

- 50 1-(*terc*-Butoxicarbonil)-3-metilpiperazina (Oakwood Co., 1,36 g), 5-bromo-2-clorobenzotrifluoruro (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 2,0 g), 2-(di-*terc*-fosfino)bifenil (STREM, 41 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Aldrich Co., 62 mg) y *terc*-butóxido sódico (980 mg) se añadieron a tolueno (10 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, el material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (7:1-3:1)). Una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo se añadió al sólido obtenido y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadió a la misma éter dietílico y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar hidrocloreto de 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-metilpiperazina (692 mg, rendimiento del 32 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,11-1,23 (3H, m), 3,01-3,30 (5H, m), 4,27-4,31 (1H, m), 7,21-7,55 (3H, m), 9,10 (1H, s), 9,61 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 81]

- 5 Se disolvió fenilitio (0,94 M, 27 ml) en éter dietílico (50 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C . Se añadió 1-bencil-3-metil-4-piperidona (KANTO CHEMICAL CO. INC., 5 g) y la mezcla se agitó durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (4:1-0:1)). Se añadieron ácido fosfórico (40 g) y pentóxido de difósforo (45 g) al aceite obtenido y la mezcla se agitó con calentamiento a 100°C durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua, se basificó con hidróxido sódico 1 N y se extrajo cuatro veces con hexano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en 1,2-dicloroetano. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió 1-clorofornato de cloroetilo (857 mg). Después de calentarse a reflujo durante 5 h, la solución de reacción se concentró. Se añadió metanol (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción era básica ($\text{pH}=9$) con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, y se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 5-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,00 g, rendimiento del 90 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,51 (3H, s), 2,14-3,05 (6H, m), 7,16-7,39 (5H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 82]

- 20 Se disolvió 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxipiperidina (ACROS CO., 2,2 g) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron bicarbonato de di-*terc*-butilo (1,9 g) y trietilamina (2 ml) y la mezcla se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (1:1-0:1)) para dar éster *terc*-butilico del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (2,8 g, rendimiento del 96 %).

- 25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,42 (9H, s), 1,56-1,59 (2H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 3,09-3,11 (2H, m), 3,86-3,88 (2H, m), 5,41 (1H, s), 7,65-7,93 (3H, m).

- 30 Se disolvió éster *terc*-butilico del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (2,8 g) en cloruro de metileno (20 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C . Se añadió DEOXO-FLUOR (marca comercial) (APOLLO CO., 1,8 g) y la mezcla se agitó durante 2 h. Después, después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano: acetato de etilo (10:1-5:1)) para dar un sólido. Se añadieron 1,4-dioxano (20 ml) y ácido sulfúrico acuoso al 10 % (5 ml) al sólido y la mezcla se agitó con calentamiento a 70°C durante 1,5 h. Después de la finalización de la reacción, el sistema de reacción se basificó ($\text{pH}=9$) con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-fluoropiperidina (655 mg, rendimiento del 31 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,90-2,08 (4H, m), 2,71-2,94 (4H, m), 7,65-7,77 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 83]

- 40 El compuesto (2,0 g) del Ejemplo 1, clorofornato de etilo (0,5 ml) y piridina (0,4 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se concentró. Se añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con acetonitrilo para dar éster etílico del ácido 3-([4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxipiperidin-1-il]carbonilamino)-1H-indazol-1-carboxílico (1,8 g, rendimiento del 75 %).

- 45 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,37-1,40 (3H, m), 1,65 (2H, d, $J=13,2$ Hz), 3,25-3,26 (2H, m), 4,13 (2H, d, $J=13,2$ Hz), 4,44-4,49 (2H, m), 5,47 (1H, s), 7,31-8,12 (7H, m), 9,77 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 84]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 83, se obtuvo éster etílico del ácido 3-([4-(4-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1 (2H)-il]carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxílico (3,7 g, rendimiento del 66 %) a partir del compuesto (4,32 g) del Ejemplo 50.

- 50 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,23-1,41 (2H, m), 2,50-2,56 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 4,20-4,21 (2H, m), 4,44-4,49 (2H, m), 6,20 (1H, s), 7,16-8,12 (8H, m), 9,85 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 85]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 39, se obtuvo 4-(3-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (666 mg, rendimiento del 47 %) a partir de ácido 3-fluorofenilbórico (Aldrich Co., 632 mg).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,39-2,40 (2H, m), 3,00-3,02 (2H, m), 3,47-3,48 (2H, m), 5,99 (1H, s), 6,97-7,35 (4H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 86]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 50, se obtuvo hidrocloreto de 4-(3-metil-2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (731 mg, rendimiento del 34 %) a partir de una solución de bromuro de 3-metil-2-tienilmagnesio-tetrahidrofurano (Aldrich Co., 0,5 M, 22 ml).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,25 (3H, s), 2,60-2,62 (2H, m), 3,25-3,26 (2H, m), 3,40-3,42 (2H, m), 3,71-3,72 (2H, m), 5,87 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,39 (1H, d, J=3,7 Hz).

[Material de partida del ejemplo sintético 87]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 39, se obtuvo 4-(2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (342 mg, rendimiento del 56 %) a partir de ácido 2-tienilbórico (Aldrich Co., 576 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,37-2,38 (2H, m), 2,92-2,94 (2H, m), 3,82-3,83 (2H, m), 6,10 (1H, s), 6,92-7,37 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 88]

20 Se suspendió 4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxipiperidina (Aldrich Co., 2,2 g) en ácido trifluorometilacético (10 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (791 mg, rendimiento del 67 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,45-2,57 (2H, m), 3,12-3,16 (2H, m), 3,58-3,60 (2H, m), 6,34-6,36 (1H, m), 7,58-7,66 (2H, m), 7,76-7,78 (2H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 89]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 50, se obtuvo hidrocloreto de 3-(3-fluorofenil)piperidin-3-ol (450 mg, rendimiento del 38 %) a partir de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-piperidona (Aldrich Co., 1,03 g) y bromuro de 3-fluorofenilmagnesio (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 1 M, 6 ml).

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,69-1,75 (2H, m), 1,95-2,09 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 3,16-3,30 (4H, m), 5,99 (1H, s), 7,10-7,16 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 8,33 (1H, s), 9,51 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 90] número que falta.**[Material de partida del ejemplo sintético 91]**

35 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(2-metilfenil)piperidin-4-ol (1,3 g, rendimiento del 28 %) a partir de 2-yodotolueno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 5,0 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,71 (2H, d, J=12,0 Hz), 1,80-1,90 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,73 (2H, d, J=12,0 Hz), 4,64 (1H, s), 7,09-7,15 (2H, m), 7,36-7,38 (1H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 92]

40 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(2-fluoro-5-metilfenil)piperidin-4-ol (1,2 g, rendimiento del 21 %) a partir de 3-bromo-4-fluorotolueno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 5,2 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,43-1,47 (2H, m), 1,99-2,08 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,68-2,72 (2H, m), 2,89-2,97 (2H, m), 4,94 (1H, s), 6,92-7,04 (2H, m), 7,40-7,43 (1H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 93]

45 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(3-cloro-2-metilfenil)piperidin-4-ol (355 mg, rendimiento del 19 %) a partir de 2-cloro-6-yodotolueno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 2,1 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,76-1,93 (4H, m), 2,60 (3H, s), 2,76-2,80 (2H, m), 2,95-3,04 (2H, m), 4,94 (1H, s), 7,14-7,19 (1H, m), 7,32-7,39 (2H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 94]

- 5 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(3-cloro-4-metilfenil)piperidin-4-ol (86 mg, rendimiento del 2 %) a partir de 2-cloro-4-yodotolueno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 5,0 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,68-1,72 (2H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 2,31 (3H, s), 3,08-3,15 (4H, m), 5,47 (1H, s), 7,27 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,35 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,46 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 95]

- 10 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-4-ol (1,5 g, rendimiento del 34 %) a partir de 2-fluoro-4-yodotolueno (LANCASTER CO., 5,2 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,45-1,49 (2H, m), 1,71-1,80 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,70-2,74 (2H, m), 2,86-2,94 (2H, m), 4,85 (1H, s), 7,13-7,23 (3H, m).

[Material de partida del ejemplo sintético 96]

- 15 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 43, se obtuvo 4-(3-fluoro-2-metilfenil)piperidin-4-ol (970 mg, rendimiento del 41 %) a partir de 2-bromo-6-fluorotolueno (LANCASTER CO., 2,1 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,72-1,89 (4H, m), 2,45 (3H, m), 2,73-2,77 (2H, m), 2,93-3,02 (2H, m), 4,85 (1H, s), 6,99-7,04 (1H, m), 7,12-7,24 (2H, m).

- 20 **[Material de partida del ejemplo sintético 97]**

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-4-ol (1,2 g, rendimiento del 27 %) a partir de 4-fluoro-2-yodotolueno (LANCASTER CO., 5,1 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,62-1,66 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,72-2,75 (2H, m), 2,91-2,99 (2H, m), 4,80 (1H, s), 6,90-6,96 (1H, m), 7,10-7,21 (2H, m).

- 25 **[Material de partida del ejemplo sintético 98]**

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidin-4-ol (935 mg, rendimiento del 21 %) a partir de 2-fluoro-5-yodotolueno (LANCASTER CO., 5,0 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,47-1,51 (2H, m), 1,72-1,78 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,71-2,75 (2H, m), 2,87-2,95 (2H, m), 4,79 (1H, s), 7,01-7,07 (1H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,33-7,36 (1H, m).

- 30 **[Material de partida del ejemplo sintético 99]**

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(4-metilfenil)piperidin-4-ol (1,3 g, rendimiento del 29 %) a partir de 4-yodotolueno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 5,0 g).

- 35 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,48 (2H, d, $J=12,3$ Hz), 1,72-1,80 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,72 (2H, d, $J=12,3$ Hz), 2,88-2,96 (2H, m), 4,70 (s, 1H), 7,11 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,33 (2H, d, $J=8,1$ Hz).

[Material de partida del ejemplo sintético 100]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 43, se obtuvo 4-(3-fluoro-5-metilfenil)piperidin-4-ol (962 mg, rendimiento del 19 %) a partir de 3-bromo-5-fluorotolueno (APOLLO CO., 4,9 g).

- 40 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,48-1,52 (2H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,76-2,80 (2H, m), 2,89-2,93 (2H, m), 4,95 (1H, s), 6,83-6,87 (1H, m), 7,01-7,04 (1H, m), 7,09 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 101]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 43, se obtuvo 4-(2,5-dimetilfenil)piperidin-4-ol (3,12 g, rendimiento del 58 %) a partir de 2-bromo-p-xileno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 5,0 g).

- 45 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,68 (2H, d, $J=12,5$ Hz), 1,79-1,88 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,70 (2H, d, $J=12,5$ Hz), 2,91-3,00 (2H, m), 4,54 (1H, s), 6,90 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 6,97 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,20 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 102]

Se añadió 3-amino-2-metilbenzotrifluoruro (Aldrich Co., 5,25 g) a una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (20 ml) y agua (20 ml) y, en enfriamiento con hielo, se añadió gota a gota a la misma nitrato sódico (3,31 g) disuelto en agua (10 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió yoduro potásico (9,95 g) disuelto en agua (20 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -4 °C durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH 11 o superior con una solución acuosa 6 N de hidróxido sódico, y se añadió a la misma una solución acuosa de sulfato tiosódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano) para dar 3-yodo-2-metilbenzotrifluoruro (6,28 g, rendimiento del 73 %).

- 5
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,52 (3H, s), 7,16 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,73 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,18 (1H, d, J=7,8 Hz).

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (2,18 g, rendimiento del 32 %) a partir de 3-yodo-2-metilbenzotrifluoruro (6,28 g).

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,76-1,91 (4H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 2,71 (3H, s), 2,94-3,04 (2H, m), 4,91 (1H, s), 7,34 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,57 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,70 (1H, d, J=7,8 Hz).

[Material de partida del ejemplo sintético 103]

Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 102, 3-yodo-4-metilbenzotrifluoruro (7,46 g, rendimiento del 77 %) a partir de 3-amino-4-metilbenzotrifluoruro (Aldrich Co., 5,90 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 7,55 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,68 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,11 (1H, s).

- 20 Mediante una operación similar a la del Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (2,79 g, rendimiento del 41 %) a partir de 3-yodo-4-metilbenzotrifluoruro (7,46 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,62-1,70 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,70-2,78 (2H, m), 2,91-3,01 (2H, m), 4,90 (1H, s), 7,34 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,47 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,73 (1H, s).

[Material de partida del ejemplo sintético 104]

- 25 Al sintetizar de la misma manera que en el Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(3,4-dimetilfenil)piperidin-4-ol (2,42 g, rendimiento del 66 %) a partir de 4-yodo-o-xileno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 5 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,45-1,48 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,68-2,71 (2H, m), 2,87-2,94 (2H, m), 5,74 (1H, s), 7,03-7,21 (3H, m).

- 30 **[Material de partida del ejemplo sintético 105]**

Al sintetizar de la misma manera que en el Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(3,5-dimetilfenil)piperidin-4-ol (1,78 g, rendimiento del 48 %) a partir de 5-yodo-m-xileno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 5 g).

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,46-1,49 (2H, m), 1,73-1,80 (2H, m), 2,25 (6H, m), 2,71-2,74 (2H, m), 2,88-2,95 (2H, m), 5,73 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,06 (2H, m).

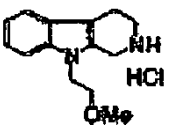
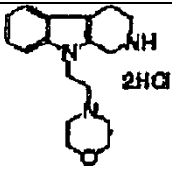
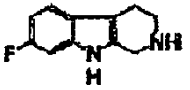
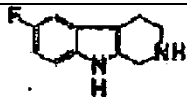
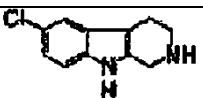


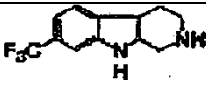
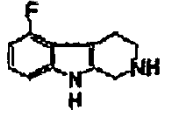
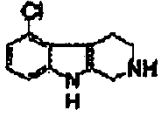
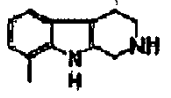

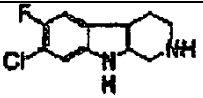
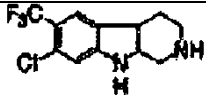
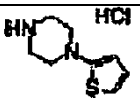

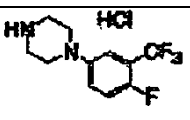
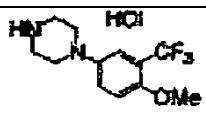
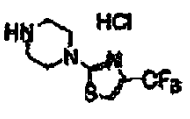
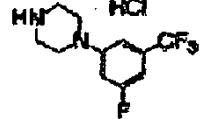
[Material de partida del ejemplo sintético 106]

Al sintetizar de la misma manera que en el Material de partida del ejemplo sintético 59, se obtuvo 4-(2,3-dimetilfenil)piperidin-4-ol (1,46 g, rendimiento del 39 %) a partir de 3-yodo-o-xileno (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 5 g).

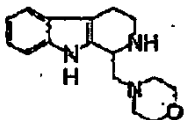
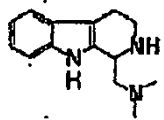
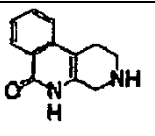
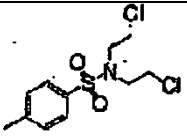
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,75-1,98 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,72-2,75 (2H, m), 2,92-2,99 (2H, m), 5,75 (1H, s), 6,98-7,25 (3H, m).

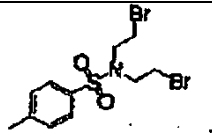
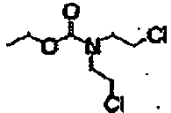
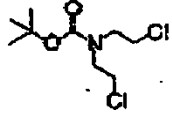
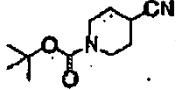
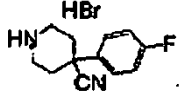
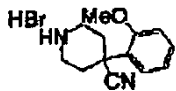
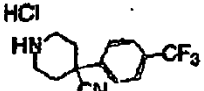
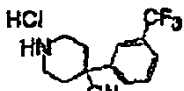
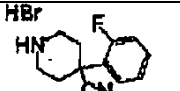
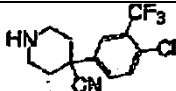
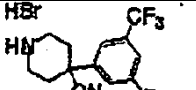
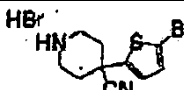
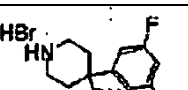
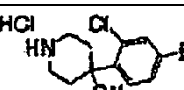
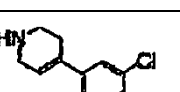
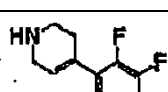
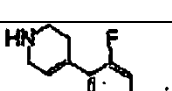
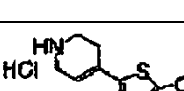
Las fórmulas estructurales de los compuestos de los Ejemplos sintéticos del material de partida respectivos, se muestran a continuación.

[Fórmulas 12]

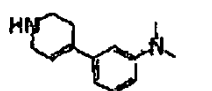
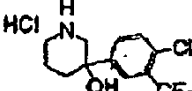
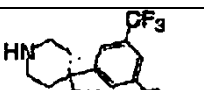
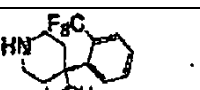
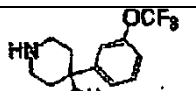
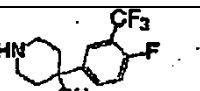
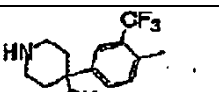
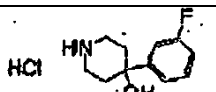
Material de partida del ejemplo sintético 1		Material de partida del ejemplo sintético 2	
Material de partida del ejemplo sintético 3		Material de partida del ejemplo sintético 4	
Material de partida del ejemplo sintético 5		Material de partida del ejemplo sintético 6	
Material de partida del ejemplo sintético 7		Material de partida del ejemplo sintético 8	
Material de partida del ejemplo sintético 9		Material de partida del ejemplo sintético 10	
Material de partida del ejemplo sintético 11		Material de partida del ejemplo sintético 12	
Material de partida del ejemplo sintético 13		Material de partida del ejemplo sintético 14	
Material de partida del ejemplo sintético 15		Material de partida del ejemplo sintético 16	
Material de partida del ejemplo sintético 17		Material de partida del ejemplo sintético 18	
Material de partida del ejemplo sintético 19		Material de partida del ejemplo sintético 20	

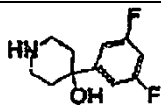
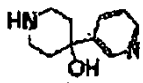
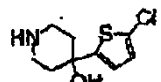
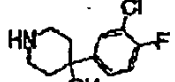
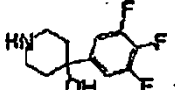
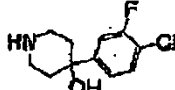
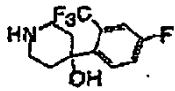
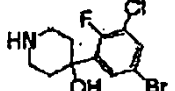
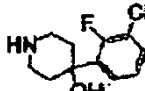
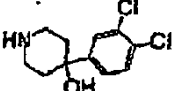
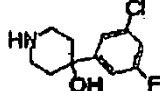
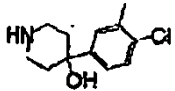
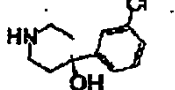
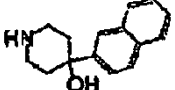
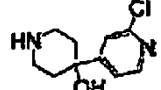
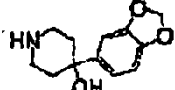
[Fórmulas 13]

Material de partida del ejemplo sintético 21		Material de partida del ejemplo sintético 22	
Material de partida del ejemplo sintético 23		Material de partida del ejemplo sintético 24	

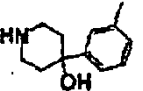
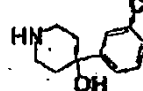
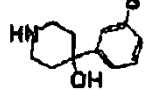
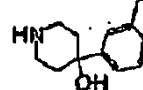
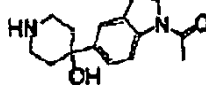
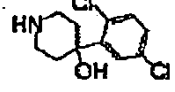
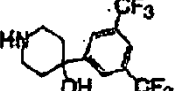
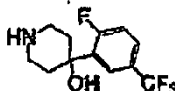
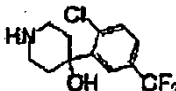

Material de partida del ejemplo sintético 25		Material de partida del ejemplo sintético 26	
Material de partida del ejemplo sintético 27		Material de partida del ejemplo sintético 28	
Material de partida del ejemplo sintético 29		Material de partida del ejemplo sintético 30	
Material de partida del ejemplo sintético 31		Material de partida del ejemplo sintético 32	
Material de partida del ejemplo sintético 33		Material de partida del ejemplo sintético 34	
Material de partida del ejemplo sintético 35		Material de partida del ejemplo sintético 36	
Material de partida del ejemplo sintético 37		Material de partida del ejemplo sintético 38	
Material de partida del ejemplo sintético 39		Material de partida del ejemplo sintético 40	
Material de partida del ejemplo sintético 41		Material de partida del ejemplo sintético 42	

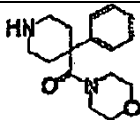
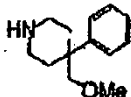
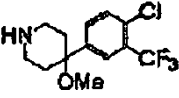
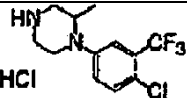
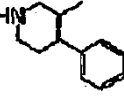
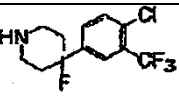
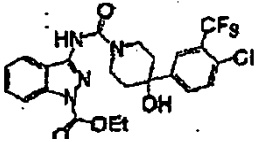
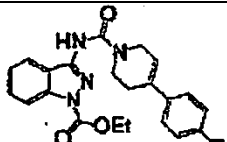
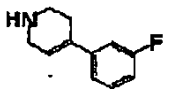
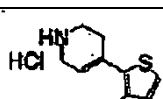
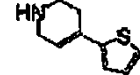
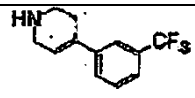
[Fórmulas 14]

Material de partida del ejemplo sintético 43		Material de partida del ejemplo sintético 44	
Material de partida del ejemplo sintético 45		Material de partida del ejemplo sintético 46	
Material de partida del ejemplo sintético 47		Material de partida del ejemplo sintético 48	
Material de partida del ejemplo sintético 49		Material de partida del ejemplo sintético 50	

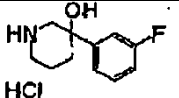
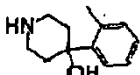
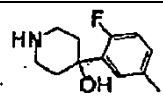
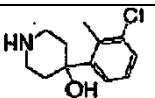
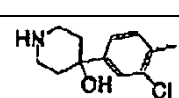
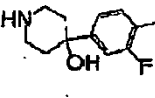
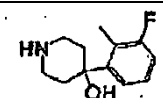
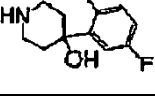
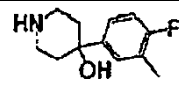
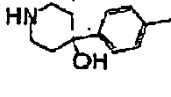
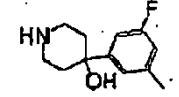
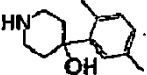
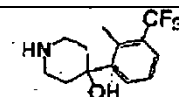
Material de partida del ejemplo sintético 51		Material de partida del ejemplo sintético 52	
Material de partida del ejemplo sintético 53		Material de partida del ejemplo sintético 54	
Material de partida del ejemplo sintético 55		Material de partida del ejemplo sintético 56	
Material de partida del ejemplo sintético 57		Material de partida del ejemplo sintético 58	
Material de partida del ejemplo sintético 59		Material de partida del ejemplo sintético 60	
Material de partida del ejemplo sintético 61		Material de partida del ejemplo sintético 62	
Material de partida del ejemplo sintético 63		Material de partida del ejemplo sintético 64	
Material de partida del ejemplo sintético 65		Material de partida del ejemplo sintético 66	

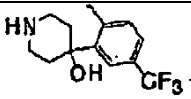
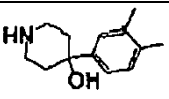
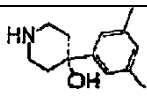
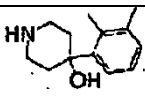
[Fórmulas 15]

Material de partida del ejemplo sintético 67		Material de partida del ejemplo sintético 68	
Material de partida del ejemplo sintético 69		Material de partida del ejemplo sintético 70	
Material de partida del ejemplo sintético 71		Material de partida del ejemplo sintético 72	
Material de partida del ejemplo sintético 73		Material de partida del ejemplo sintético 74	
Material de partida del ejemplo sintético 75		Material de partida del ejemplo sintético 76	

Material de partida del ejemplo sintético 77		Material de partida del ejemplo sintético 78	
Material de partida del ejemplo sintético 79		Material de partida del ejemplo sintético 80	
Material de partida del ejemplo sintético 81		Material de partida del ejemplo sintético 82	
Material de partida del ejemplo sintético 83		Material de partida del ejemplo sintético 84	
Material de partida del ejemplo sintético 85		Material de partida del ejemplo sintético 86	
Material de partida del ejemplo sintético 87		Material de partida del ejemplo sintético 88	

[Fórmulas 16]

Material de partida del ejemplo sintético 89		Material de partida del ejemplo sintético 90	número que falta
Material de partida del ejemplo sintético 91		Material de partida del ejemplo sintético 92	
Material de partida del ejemplo sintético 93		Material de partida del ejemplo sintético 94	
Material de partida del ejemplo sintético 95		Material de partida del ejemplo sintético 96	
Material de partida del ejemplo sintético 97		Material de partida del ejemplo sintético 98	
Material de partida del ejemplo sintético 99		Material de partida del ejemplo sintético 100	
Material de partida del ejemplo sintético 101		Material de partida del ejemplo sintético 102	

Material de partida del ejemplo sintético 103		Material de partida del ejemplo sintético 104	
Material de partida del ejemplo sintético 105		Material de partida del ejemplo sintético 106	

[Ejemplo 1]

Se disolvieron 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (sintetizado según el método descrito en Tetrahedron, 1976, 32 (4), 493)(200 mg) y 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxipiperidina (ACROS CO., 272 mg) en sulfóxido de dimetil (2 ml). Se añadió fluoruro potásico-alumina (Aldrich Co., 40 % en peso, 200 mg) a la solución y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, el sólido se recogió por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró, y se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N. El precipitado sólido se recogió por filtración y se secó al vacío. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico y se secó para dar (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (280 mg, rendimiento del 66 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,61 (2H, d, J=12,5 Hz), 1,59-1,63 (2H, m), 3,18-3,26 (2H, m), 4,09 (2H, d, J=12,5 Hz), 5,45 (1H, s), 6,97-7,99 (7H, m), 8,96 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z: 439 [M+H]⁺.

[Ejemplo 2]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-fenil-1-piperidincarboxílico (331 mg, rendimiento del 10 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (202 mg) y 4-hidroxi-4-fenilpiperidina (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 175 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,62-1,64 (2H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 3,23-3,31 (2H, m), 4,06-4,10 (2H, m), 5,11 (1H, s), 7,02-7,63 (9H, m), 8,97 (1H, s), 12,46 (1H, s). EM (ESI) m/z: 337 [M+H]⁺.

[Ejemplo 3]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico (197 mg, rendimiento del 50 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) y 4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidina (ACROS CO., 238 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,62 (1H, d, J=12,5 Hz), 1,94-1,96 (2H, m), 3,24-3,31 (2H, m), 4,09 (2H, d, J=12,5 Hz), 5,36 (1H, s), 7,00-7,85 (8H, m), 8,96 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z: 405 [M+H]⁺.

[Ejemplo 4]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (360 mg, rendimiento del 78 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (199 mg) y 4-(clorofenil)-4-hidroxipiperidina (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 205 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,60-1,64 (2H, m), 1,89 (2H, m), 3,25-3,39 (2H, m), 4,04-4,09 (2H, m), 5,27 (1H, s), 7,02-7,62 (8H, m), 9,56 (1H, s), 12,46 (1H, s). EM (ESI) m/z: 371 [M+H]⁺.

[Ejemplo 5]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (340 mg, rendimiento del 21 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (226 mg) y 4-(fluorofenil)-4-hidroxipiperidina (Oakwood Co., 220 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,62-1,66 (2H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 4,10-4,15 (2H, m), 5,51 (1H, s), 7,02-7,73 (8H, m), 8,94 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z: 355 [M+H]⁺.

[Ejemplo 6]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (2,8 g, rendimiento del 7 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (3,6 g) y el compuesto (5,6 g) del Material de partida del ejemplo sintético 45.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,61-1,66 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 3,21-3,30 (2H, m), 4,07-4,11 (2H, m), 5,24 (1H, s), 6,99-7,64 (7H, m), 8,95 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z: 423 [M+H]⁺.

[Ejemplo 7]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico (276 mg, rendimiento del 47 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (300 mg) y el compuesto (494 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 46.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,80 (2H, d, J=13,2 Hz), 2,07-2,09 (2H, m), 4,11 (2H, d, J=13,2 Hz), 5,18 (1H, s), 7,00-7,79 (8H, m), 8,96 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 405 [M+H]⁺.

[Ejemplo 8]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1-piperidincarboxílico (113 mg, rendimiento del 27 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (205 mg) y el compuesto (380 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 47.

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,63 (2H, d, J=12,8 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 3,25-3,26 (2H, m), 4,12 (2H, d, J=12,8 Hz), 5,33 (1H, s), 7,01-7,64 (8H, m), 8,96 (1H, s), 12,44 (1H, s). EM (ESI) m/z: 421 [M+H]⁺.

[Ejemplo 9]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo 1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico ((278 mg, rendimiento del 45 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (300 mg) y el compuesto (460 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 48.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,64 (2H, d, J=12,6 Hz), 1,94-1,97 (2H, m), 3,22-3,24 (2H, m), 4,11 (2H, d, J=12,6 Hz), 5,43 (1H, s), 7,00-7,89 (7H, m), 8,97 (1H, s), 12,44 (1H, s). EM (ESI) m/z: 423 [M+H]⁺.

[Ejemplo 10]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo 1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico ((164 mg, rendimiento del 27 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (300 mg) y el compuesto (518 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 49.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,65 (2H, d, J=13,2 Hz), 1,93-1,95 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,16-3,19 (2H, m), 4,11 (2H, d, J=13,2 Hz), 5,40 (1H, s), 7,00-7,71 (7H, m), 8,98 (1H, s), 12,46 (1H, s). EM (ESI) m/z: 419 [M+H]⁺.

[Ejemplo 11]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (185 mg, rendimiento del 45 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (239 mg) y el compuesto (270 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 50.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,61-1,66 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 3,21-3,30 (2H, m), 4,07-4,11 (2H, m), 5,24 (1H, s), 6,99-7,64 (8H, m), 8,94 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z: 355 [M+H]⁺.

[Ejemplo 12]

1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (5,3 g), el compuesto (6,6 g) del Material de partida del ejemplo sintético 51 y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (en lo sucesivo DBU, 5,9 ml) se disolvieron en dioxano (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua al residuo y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se recristalizó a partir de metanol-agua (10:1) para dar (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (6,8 g, rendimiento del 70 %).

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,61 (2H, d, J=12,4 Hz), 1,93-1,94 (2H, m), 3,19-3,23 (2H, m), 4,10 (2H, d, J=12,4 Hz), 5,39 (1H, s), 6,99-7,65 (7H, m), 8,95 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 373 [M+H]⁺.

[Ejemplo 13]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-(3-piridil)-1-piperidincarboxílico (307 mg, rendimiento del 65 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (287 mg) y el compuesto (356 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 52.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,68 (2H, d, J=13,2 Hz), 1,92-1,93 (2H, m), 3,24-3,25 (2H, m), 4,09 (2H, d, J=13,2 Hz), 5,32 (1H, s), 7,00-8,97 (8H, m), 9,00 (1H, s), 12,44 (1H, s). EM (ESI) m/z: 338 [M+H]⁺.

[Ejemplo 14]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(5-cloro-2-tienil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (93 mg, rendimiento del 25 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (205 mg) y

el compuesto (259 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 53.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,78 (2H, d, J=13,2 Hz), 1,88-1,89 (2H, m), 3,22-3,33 (2H, m), 4,02 (2H, d, J=13,2 Hz), 5,80 (1H, s), 6,86-7,61 (6H, m), 8,98 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 377 [M+H]⁺.

[Ejemplo 15]

- 5 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (148 mg, rendimiento del 20 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (385 mg) y el compuesto (516 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 54.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,62 (2H, d, J=12,8 Hz), 1,92-1,93 (2H, m), 3,23-3,33 (2H, m), 4,09 (2H, d, J=12,8 Hz), 5,32 (1H, s), 7,00-7,70 (7H, m), 8,96 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 389 [M+H]⁺.

10 [Ejemplo 16]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1-piperidincarboxílico (184 mg, rendimiento del 34 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (290 mg) y el compuesto (398 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 55.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,60 (2H, d, J=13,2 Hz), 1,91-1,93 (2H, m), 3,18-3,24 (2H, m), 4,10 (2H, d, J=13,2 Hz), 5,48 (1H, s), 6,99-7,65 (6H, m), 8,96 (1H, s), 12,46 (1H, s). EM (ESI) m/z: 391 [M+H]⁺.

[Ejemplo 17]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (490 mg, rendimiento del 86 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (300 mg) y el compuesto (402 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 56.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,62 (2H, d, J=12,8 Hz), 1,92-1,93 (2H, m), 3,21-3,23 (2H, m), 4,08 (2H, d, J=12,8 Hz), 5,35 (1H, s), 7,01-7,64 (7H, m), 8,96 (1H, s), 12,44 (1H, s). EM (ESI) m/z: 389 [M+H]⁺.

[Ejemplo 18]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (137 mg, rendimiento del 46 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (210 mg) y el compuesto (120 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 57.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,79 (2H, d, J=12,8 Hz), 2,02-2,07 (2H, m), 3,28-3,29 (2H, m), 4,09 (2H, d, J=12,8 Hz), 5,66 (1H, s), 7,00-7,83 (7H, m), 8,94 (1H, s), 12,44 (1H, s). EM (ESI) m/z: 423 [M+H]⁺.

[Ejemplo 19]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(5-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (100 mg, rendimiento del 10 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (300 mg) y el compuesto (400 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 58.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,61 (2H, d, J=13,2 Hz), 2,06-2,18 (1H, s), 3,16-3,27 (2H, m), 4,09 (2H, d, J=13,2 Hz), 5,67 (1H, s), 6,99-7,81 (6H, m), 9,00 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z: 468 [M+H]⁺.

[Ejemplo 20]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (635 mg, rendimiento del 45 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (750 mg) y el compuesto (1,0 g) del Material de partida del ejemplo sintético 59.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,65 (2H, d, J=12,4 Hz), 2,03-2,09 (2H, m), 3,24-3,33 (2H, m), 4,09 (2H, d, J=12,4 Hz), 5,51 (1H, s), 7,00-7,68 (7H, m), 8,99 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z: 489 [M+H]⁺.

40 [Ejemplo 21]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (703 mg, rendimiento del 36 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (840 mg) y el compuesto (1,2 g) del Material de partida del ejemplo sintético 60.

- 45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,63 (2H, d, J=13,2 Hz), 1,90-1,96 (2H, m), 3,20-3,26 (2H, m), 4,09 (2H, d, J=13,2 Hz), 5,34 (1H, s), 6,99-7,74 (7H, m), 8,93 (1H, s), 12,42 (1H, s). EM (ESI) m/z: 405 [M+H]⁺.

[Ejemplo 22]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (836 mg, rendimiento del 46 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (950 mg) y el compuesto (1,27 g) del Material de partida del ejemplo sintético 61.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,62 (2H, d, J=13,2 Hz), 1,91-1,94 (2H, m), 3,20-3,26 (2H, m), 4,10 (2H, d, J=13,2 Hz), 5,38 (1H, s), 6,99-7,65 (7H, m), 8,93 (1H, s), 12,42 (1H, s). EM (ESI) m/z: 389 [M+H]⁺.

[Ejemplo 23]

- 10 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-cloro-3-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (912 mg, rendimiento del 55 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (888 mg) y el compuesto (1,36 g) del Material de partida del ejemplo sintético 62.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,61 (2H, d, J=12,8 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 2,31 (3H, s), 3,21-3,24 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=12,8 Hz), 5,19 (1H, s), 6,99-7,64 (7H, m), 8,93 (1H, s), 12,42 (1H, s). EM (ESI) m/z: 385 [M+H]⁺.

[Ejemplo 24]

- 15 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (130 mg, rendimiento del 64 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (114 mg) y el compuesto (130 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 63.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,63 (2H, d, J=12,8 Hz), 1,92-1,96 (2H, m), 3,22-3,23 (2H, m), 4,09 (2H, d, J=12,8 Hz), 5,25 (1H, s), 6,99-7,64 (8H, m), 8,93 (1H, s), 12,42 (1H, s). EM (ESI) m/z: 371 [M+H]⁺.

[Ejemplo 25]

- 20 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-(2-naftidil)-1-piperidincarboxílico (618 mg, rendimiento del 40 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (821 mg) y el compuesto (1,0 g) del Material de partida del ejemplo sintético 64.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,75 (2H, d, J=12,9 Hz), 2,03-2,08 (2H, m), 3,33-3,36 (2H, m), 4,13 (2H, d, J=12,9 Hz), 7,01-8,01 (11H, m), 8,97 (1H, s), 12,40 (1H, s). EM (ESI) m/z: 387 [M+H]⁺.

- 25 **[Ejemplo 26]**

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2-cloropiridin-4-il)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (737 mg, rendimiento del 66 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (630 mg) y el compuesto (717 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 65.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,62 (2H, d, J=12,4 Hz), 1,92-1,95 (2H, m), 3,23-3,26 (2H, m), 4,12 (2H, d, J=12,4 Hz), 5,51 (1H, s), 7,00-7,65 (6H, m), 8,36-8,37 (1H, m), 8,95 (1H, s), 12,47 (1H, s). EM (ESI) m/z: 372 [M+H]⁺.

[Ejemplo 27]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo del ácido (936 mg, rendimiento del 65 %) 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (1H-indazol-3-il)amida a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (714 mg) y el compuesto (1,0 g) del Material de partida del ejemplo sintético 66.

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,62 (2H, d, J=12,8 Hz), 1,87-1,91 (2H, m), 3,21-3,27 (2H, m), 4,05 (2H, d, J=12,8 Hz), 5,03 (1H, s), 5,98 (2H, s), 6,84-7,63 (7H, m), 8,91 (1H, s), 12,41 (1H, s). EM (ESI) m/z: 381 [M+H]⁺.

[Ejemplo 28]

- 40 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxílico (992 mg, rendimiento del 64 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (904 mg) y el compuesto (1,0 g) del Material de partida del ejemplo sintético 67.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,63 (2H, d, J=12,8 Hz), 1,88-1,94 (2H, m), 2,32 (3H, s), 3,23-3,33 (2H, m), 4,06 (2H, d, J=12,8 Hz), 5,02 (1H, s), 7,00-7,64 (8H, m), 8,92 (1H, s), 12,42 (1H, s). EM (ESI) m/z: 351 [M+H]⁺.

[Ejemplo 29]

- 45 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cianofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (607 mg, rendimiento del 79 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (448 mg) y el compuesto (484 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 68.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,64 (2H, d, J=12,4 Hz), 1,96-1,97 (2H, m), 3,23-3,24 (2H, m), 4,11 (2H, d,

J=12,4 Hz), 5,35 (1H, s), 7,00-7,95 (8H, m), 8,94 (1H, s), 12,42 (1H, s). EM (ESI) m/z: 362 [M+H]⁺.

[Ejemplo 30]

5 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[3-(metilitio)fenil]-1-piperidincarboxílico (1,19 g, rendimiento del 69 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (924 mg) y el compuesto (1,21 g) del Material de partida del ejemplo sintético 69.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,63 (2H, d, J=12,8 Hz), 1,88-1,96 (2H, m), 3,22-3,23 (2H, m), 4,08 (2H, d, J=12,8 Hz), 5,11 (1H, s), 6,99-7,64 (8H, m), 8,91 (1H, s), 12,40 (1H, s). EM (ESI) m/z: 383 [M+H]⁺.

[Ejemplo 31]

10 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-etilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (1,64 g, rendimiento del 76 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (1,20 g) y el compuesto (1,46 g) del Material de partida del ejemplo sintético 70.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,17-1,21 (3H, m), 1,63 (2H, d, J=12,8 Hz), 1,91-1,95 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=12,8 Hz), 5,03 (1H, s), 6,99-7,64 (8H, m), 8,93 (1H, s), 12,42 (1H, s). EM (ESI) m/z: 365 [M+H]⁺.

[Ejemplo 32]

15 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(1-acetil-2,3-dihidroindol-5-il)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (521 mg, rendimiento del 69 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (377 mg) y el compuesto (576 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 71.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,63-1,79 (4H, m), 3,12-3,14 (2H, m), 3,81-3,82 (2H, m), 4,19-4,23 (2H, m), 4,84 (1H, s), 6,98-8,06 (7H, m), 8,89 (1H, s), 12,40 (1H, s). EM (ESI) m/z: 420 [M+H]⁺.

20 [Ejemplo 33]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (491 mg, rendimiento del 85 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (291 mg) y el compuesto (423 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 72.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,47 (2H, d, J=12,8 Hz), 2,65-2,66 (2H, m), 3,24-3,25 (2H, m), 4,10 (2H, d, J=12,8 Hz), 5,54 (1H, s), 6,99-7,87 (7H, m), 9,02 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z: 405 [M+H]⁺.

[Ejemplo 34]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (304 mg, rendimiento del 91 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (146 mg) y el compuesto (247 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 73.

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,64-1,68 (2H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 3,22-3,30 (2H, m), 4,13-4,17 (2H, m), 5,63 (1H, s), 7,02-8,20 (7H, m), 8,98 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 473 [M+H]⁺.

[Ejemplo 35]

35 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (227 mg, rendimiento del 90 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (145 mg) y el compuesto (204 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 74.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,58-1,62 (2H, m), 2,19-2,26 (2H, m), 3,23-3,27 (2H, m), 4,08-4,12 (2H, m), 5,69 (1H, s), 7,03-8,03 (7H, m), 9,04 (1H, s), 12,46 (1H, s). EM (ESI) m/z: 423 [M+H]⁺.

[Ejemplo 36]

40 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (101 mg, rendimiento del 37 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (145 mg) y el compuesto (128 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 75.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,51-1,52 (2H, m), 2,72 (2H, m), 3,23-3,30 (2H, m), 4,12-4,16 (2H, m), 5,72 (1H, s), 7,03-8,22 (6H, m), 9,07 (1H, s), 12,47 (1H, s). EM (ESI) m/z: 439 [M+H]⁺.

[Ejemplo 37]

45 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-{4-cloro-3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (508 mg, rendimiento del 56 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (422 mg) y el compuesto (610 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 76.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,97-1,01 (6H, m), 1,63 (2H, d, $J=9,6$ Hz), 2,52-2,54 (2H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,60 (2H, s), 4,07 (2H, d, $J=9,6$ Hz), 5,22 (1H, s), 6,99-7,67 (7H, m), 9,00 (1H, s), 12,46 (1H, s). EM (ESI) m/z : 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 38]

- 5 Se disolvió hidrocloreto de 4-ciano-4-fenilpiperidina (Aldrich Co., 217 mg) se disolvió en sulfóxido de dimetilo (3 ml) y se añadió a la misma DBU (0,16 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se añadieron a la mezcla 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) y fluoruro potásico-alumina (40 % en peso, 200 mg). Mediante la siguiente operación como en el Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-fenil-1-piperidincarboxílico (253 mg, rendimiento del 75 %).
- 10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,93-2,07 (2H, m), 2,21 (2H, d, $J=12,9$ Hz), 3,11-3,20 (2H, m), 4,40 (2H, d, $J=12,9$ Hz), 7,02 (1H, m), 7,30-7,65 (8H, m), 9,17 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z : 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 39]

- Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxílico (179 mg, rendimiento del 49 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (142 mg) y el compuesto (198 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 29.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,98-2,07 (2H, m), 2,20-2,24 (2H, m), 3,10-3,18 (2H, m), 4,37-4,41 (2H, m), 7,00-7,04 (1H, m), 7,28-7,34 (3H, m), 7,40-7,42 (1H, m), 7,63-7,67 (3H, m), 9,15 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z : 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 40]

- 20 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-(2-metoxifenil)-1-piperidincarboxílico (83 mg, rendimiento del 25 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (181 mg) y el compuesto (262 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 30.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,98-2,03 (2H, m), 2,36 (2H, d, $J=13,7$ Hz), 3,14-3,22 (2H, m), 4,36 (2H, d, $J=13,7$ Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,17 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,29-7,42 (3H, m), 7,62 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 9,14 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z : 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 41]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico (195 mg, rendimiento del 43 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (225 mg) y el compuesto (320 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 31.

- 30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,05-2,14 (2H, m), 2,25 (2H, d, $J=13,5$ Hz), 3,12-3,21 (2H, m), 4,42 (2H, d, $J=13,5$ Hz), 7,02 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 7,31 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,65 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,85 (4H, m), 9,17 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z : 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 42]

- 35 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico (20 mg, rendimiento del 6 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (180 mg) y el compuesto (260 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 32.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,11-2,15 (2H, m), 2,26-2,30 (2H, m), 3,09-3,29 (2H, m), 4,40-4,45 (2H, m), 7,00-7,04 (1H, m), 7,28-7,33 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,65 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,73-7,78 (2H, m), 7,92-7,97 (2H, m), 9,15 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z : 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 40 [Ejemplo 43]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-(2-fluorofenil)-1-piperidincarboxílico (0,14 g, rendimiento del 44 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (180 mg) y el compuesto (260 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 33.

- 45 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,04-2,13 (2H, m), 2,31 (2H, d, $J=13,7$ Hz), 3,15-3,24 (2H, m), 4,39 (2H, d, $J=13,7$ Hz), 7,01-7,02 (1H, m), 7,04-7,64 (7H, m), 9,17 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z : 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 44]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-ciano-1-piperidincarboxílico (40 mg, rendimiento del 35 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (52 mg) y el compuesto (74 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 34.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,11 (2H, t, J=12,5 Hz), 2,28 (2H, d, J=13,5 Hz), 3,14 (2H, t, J=12,5 Hz), 4,42 (2H, d, J=13,5 Hz), 7,02 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,30 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,65 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,83-7,87 (1H, m), 7,94-7,99 (2H, m), 9,15 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z: 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 45]

- 5 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico (110 mg, rendimiento del 22 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (230 mg) y el compuesto (400 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 35.

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,13 (2H, t, J=12,9 Hz), 2,32 (2H, d, J=13,8 Hz), 3,14 (2H, t, J=13,8 Hz), 4,42 (2H, d, J=13,8 Hz), 7,02 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,30 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,65 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,76-7,89 (3H, m), 9,14 (1H, s), 12,48 (1H, s). EM (ESI) m/z: 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 46]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(5-bromo-2-tienil)-4-ciano-1-piperidincarboxílico (161 mg, rendimiento del 29 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (266 mg) y el compuesto (250 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 36.

15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,96-2,04 (2H, m), 3,56 (2H, d, J=13,8 Hz), 3,11-3,19 (2H, m), 4,29 (2H, d, J=13,8 Hz), 6,99-7,04 (1H, m), 7,16-7,42 (4H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 9,17 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 47]

- 20 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1-piperidincarboxílico (0,24 g, rendimiento del 63 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) y el compuesto (320 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 37.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,05 (2H, t, J=12,9 Hz), 2,27 (2H, d, J=13,5 Hz), 3,13 (2H, t, J=12,9 Hz), 4,39 (2H, d, J=13,5 Hz), 6,99-7,04 (1H, m), 7,28-7,42 (5H, m), 7,63-7,66 (1H, m), 9,14 (1H, s), 12,48 (1H, s). EM (ESI) m/z: 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 [Ejemplo 48]

- 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (192 mg), el compuesto (314 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 38 y DBU (0,31 ml) se añadieron a sulfóxido de dimetilo (3 ml) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (4 ml) y se añadieron ácido clorhídrico acuoso 1 N y agua a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó en un estado de suspensión con acetonitrilo para dar (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenil)-4-ciano-1-piperidincarboxílico (205 mg, rendimiento del 48 %).

30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2,04 (2H, t, J=9,3 Hz), 2,47-2,60 (2H, m), 3,19 (2H, t, J=9,3 Hz), 4,38-4,43 (2H, m), 7,01 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,30 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,41 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,52 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,61-7,70 (2H, m), 7,90 (1H, s), 9,18 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z: 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 [Ejemplo 49]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (152 mg, rendimiento del 66 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (148 mg) e hidrocloreto de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (Tokyo Chemical Industry CO., LTD., 197 mg).

40 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2,54-2,57 (2H, m), 3,71-3,75 (2H, m), 4,19-4,20 (2H, m), 6,24 (1H, s), 6,99-7,03 (1H, m), 7,28-7,42 (5H, m), 7,48-7,50 (2H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 9,03 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 50]

- 45 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (256 mg, rendimiento del 78 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) e hidrocloreto de 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (ACROS CO., 208 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,51-2,54 (2H, m), 3,70-3,74 (2H, m), 4,18-4,19 (2H, m), 6,22 (1H, s), 6,99-7,03 (1H, m), 7,16-7,22 (2H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 7,40-7,42 (1H, m), 7,51-7,56 (2H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 9,03 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 51]

- 50 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-1-carboxílico (274 mg, rendimiento del 76 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (209 mg) e hidrocloreuro de 4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (ACROS CO., 242 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,50-2,54 (2H, m), 3,14-3,79 (2H, m), 4,13-4,20 (2H, m), 6,29 (1H, s), 6,98-7,03 (1H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 7,39-7,43 (3H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 9,04 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 353 [M+H]⁺.

[Ejemplo 52]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (100 mg, rendimiento del 30 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (205 mg) y 4-(2-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (sintetizado según el método descrito en J. Med. Chem., 35, 22, 1992, 4020-4026., 266 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,54-2,55 (2H, m), 3,70-3,73 (2H, m), 4,19-4,20 (2H, m), 6,34 (1H, s), 6,99-7,62 (8H, m), 9,04 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 337 [M+H]⁺.

[Ejemplo 53]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (81 mg, rendimiento del 15 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (205 mg) y el compuesto (254 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 39.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,51-2,54 (2H, m), 3,69-3,72 (2H, m), 4,19-4,20 (2H, m), 6,31 (1H, s), 6,99-7,70 (7H, m), 9,04 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 371 [M+H]⁺.

[Ejemplo 54]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (71 mg, rendimiento del 20 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (205 mg) y 4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (sintetizado según el método descrito en J. Med. Chem., 35, 22, 1992, 4020-4026., 266 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,53-2,54 (2H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 4,10-4,20 (8H, m), 6,14 (1H, s), 6,99-7,75 (8H, m), 9,00 (1H, s), 12,46 (1H, s). EM (ESI) m/z: 349 [M+H]⁺.

[Ejemplo 55]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (8 mg, rendimiento del 3 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (160 mg) y el compuesto (238 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 85.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,52-2,54 (2H, m), 3,70-3,74 (2H, m), 4,19-4,20 (2H, m), 6,32 (1H, s), 6,92-7,59 (8H, m), 9,03 (1H, s), 12,42 (1H, s). EM (ESI) m/z: 337 [M+H]⁺.

[Ejemplo 56]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,3-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (68 mg, rendimiento del 19 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (205 mg) y el compuesto (261 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 40.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,50-2,53 (2H, m), 3,70-3,73 (2H, m), 4,20-4,21 (2H, m), 6,13 (1H, s), 7,00-7,63 (7H, m), 9,05 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 355 [M+H]⁺.

[Ejemplo 57]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (7 mg, rendimiento del 2 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (205 mg) y el compuesto (224 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 41.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 3,66-3,69 (2H, m), 4,15-4,16 (2H, m), 6,01 (1H, s), 6,96-7,61 (7H, m), 9,01 (1H, s), 12,47 (1H, s). EM (ESI) m/z: 355 [M+H]⁺.

[Ejemplo 58]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(5-cloro-2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (14 mg, rendimiento del 3 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (300 mg) y el compuesto (526 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 42.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,68-3,70 (2H, m), 4,14-4,15 (2H, m), 6,11 (1H, s), 6,98-7,60 (6H, m), 9,06

(1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 359 [M+H]⁺.

[Ejemplo 59]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-metil-2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (221 mg, rendimiento del 45 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (300 mg) y el compuesto (378 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 86.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,24 (3H, s), 3,66-3,70 (2H, m), 4,16-4,17 (2H, m), 5,91 (1H, s), 6,87-7,61 (6H, m), 9,00 (1H, s), 12,46 (1H, s). EM (ESI) m/z: 339 [M+H]⁺.

[Ejemplo 60]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (89 mg, rendimiento del 14 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (400 mg) y el compuesto (485 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 87.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,53-2,54 (2H, m), 3,67-3,70 (2H, m), 4,14-4,15 (2H, m), 6,14 (1H, s), 6,96-7,59 (7H, m), 9,02 (1H, s), 12,46 (1H, s). EM (ESI) m/z: 325 [M+H]⁺.

[Ejemplo 61]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (22 mg, rendimiento del 6 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (300 mg) y el compuesto (416 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 88.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,53-2,66 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 4,22-4,23 (2H, m), 6,41 (1H, s), 7,01-7,04 (1H, m), 7,30-7,33 (1H, m), 7,40-7,43 (1H, m), 7,61-7,63 (3H, m), 7,75-7,82 (2H, m), 9,05 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 387 [M+H]⁺.

[Ejemplo 62]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (63 mg, rendimiento del 21 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (160 mg) y 4-hidroxi-4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina (sintetizado según el método descrito en J. Med. Chem., 28, 3, 1985, 311-317., 238 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,50-2,52 (2H, m), 3,67-3,72 (2H, m), 4,15-4,17 (8H, m), 6,16 (1H, s), 6,96-7,59 (7H, m), 9,00 (1H, s), 12,46 (1H, s). EM (ESI) m/z: 379 [M+H]⁺.

[Ejemplo 63]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-(dimetilamino)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (37 mg, rendimiento del 20 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (198 mg) y el compuesto (118 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 43.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,52-2,56 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,71-3,74 (2H, m), 4,19-4,20 (2H, m), 6,18 (1H, s), 6,65-6,69 (1H, m), 6,76-6,78 (2H, m), 7,02-7,05 (1H, m), 7,15-7,17 (1H, m), 7,31-7,34 (1H, m), 7,41-7,44 (1H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 9,01 (1H, s), 12,48 (1H, s). EM (ESI) m/z: 362 [M+H]⁺.

[Ejemplo 64]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (3,16 g, rendimiento del 76 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (2,57 g) y 1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina (Aldrich Co., 2,16 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,76-2,84 (2H, m), 3,84-3,91 (2H, m), 4,73 (2H, s), 6,94-7,09 (3H, m), 7,25-7,34 (2H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 9,21 (1H, s), 10,91 (1H, s), 12,51 (1H, s). EM (ESI) m/z: 332 [M+H]⁺.

[Ejemplo 65]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 9-metil-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (63 mg, rendimiento del 15 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (250 mg) y 9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (sintetizado según el método descrito en J. Med. Chem., 45, 11, 2002, 2197-2206, 250 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,80 (2H, s), 3,68 (3H, s), 4,03 (2H, m), 4,81 (2H, s), 7,01-7,05 (2H, m), 7,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,30 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,40-7,47 (3H, m), 7,62 (1H, d, J=8,1 Hz), 9,19 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z: 346 [M+H]⁺.

[Ejemplo 66]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 38, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 9-(2-metoxietil)-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (322 mg, rendimiento del 68 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (250 mg) y el compuesto (357 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 1.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,80 (2H, s), 3,20 (3H, s), 3,57-3,64 (2H, m), 3,86 (2H, t, J=5,4 Hz), 4,27 (2H, t, J=5,4 Hz), 4,81 (2H, s), 7,00-7,11 (3H, m), 7,30-7,47 (4H, m), 7,62 (1H, d, J=8,1 Hz), 9,18 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z: 390 [M+H]⁺.

[Ejemplo 67]

- 10 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 38, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 9-(2-morfolin-4-ilet)-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (146 mg, rendimiento del 37 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (182 mg) y el compuesto (350 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 2.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,41 (4H, m), 2,51 (2H, m), 2,80 (2H, s), 3,53 (4H, m), 3,86 (2H, t, J=6,0 Hz), 4,20 (2H, t, J=6,0 Hz), 4,85 (2H, s), 6,98-7,12 (3H, m), 7,30-7,47 (4H, m), 7,60 (1H, d, J=8,4 Hz), 9,22 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z: 445 [M+H]⁺.

- 15 **[Ejemplo 68]**

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (178 mg, rendimiento del 57 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (195 mg) y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (sintetizado según el método descrito en J. Med. Chem., 30, 10, 1987, 1818-1823., 180 mg).

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,86-2,92 (2H, m), 3,86-3,93 (2H, m), 4,73 (2H, s), 6,93-7,09 (3H, m), 7,26-7,44 (3H, m), 7,41 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,62 (1H, d, J=8,1 Hz), 9,14 (1H, s), 10,92 (1H, s). EM (ESI) m/z: 332 [M+H]⁺.

[Ejemplo 69]

- 25 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (184 mg, rendimiento del 47 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) y 6-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (sintetizado según el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 14, 2003, 2419-2422., 246 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,86 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,89 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,77 (2H, s), 6,96 (6H, m), 7,83 (1H, s), 9,25 (1H, s), 11,43 (1H, s), 12,51 (1H, s). EM (ESI) m/z: 400 [M+H]⁺.

[Ejemplo 70]

- 30 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (186 mg, rendimiento del 48 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (230 mg) y el compuesto (224 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 4.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,77 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,87 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,72 (2H, s), 6,83-7,61 (7H, m), 9,21 (1H, s), 11,01 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z: 350 [M+H]⁺.

- 35 **[Ejemplo 71]**

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (205 mg, rendimiento del 52 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (230 mg) y el compuesto (224 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 3.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,78 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,86 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,71 (2H, s), 6,80-7,61 (7H, m), 9,20 (1H, s), 11,01 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z: 350 [M+H]⁺.

[Ejemplo 72]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (186 mg, rendimiento del 45 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (230 mg) y el compuesto (243 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 5.

- 45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,78 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,87 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,73 (2H, s), 6,97-7,03 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J=8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,26-7,31 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,39-7,43 (1H, m), 7,48 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,58 (1H, m), 9,22 (1H, s), 11,13 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z: 366 [M+H]⁺.

[Ejemplo 73]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (165 mg, rendimiento del 41 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (230 mg) y 6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (Aldrich Co., 238 mg).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,77 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,76 (3H, s), 3,86 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,70 (2H, s), 6,69 (1H, dd, J=8,6 Hz, 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,00 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,26-7,61 (3H, m), 9,19 (1H, s), 10,72 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z: 362 [M+H]⁺.

[Ejemplo 74]

- 10 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-hidroxi-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (112 mg, rendimiento del 29 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (230 mg) y el compuesto (222 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 6.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,68-2,74 (2H, m), 3,81-3,88 (2H, m), 4,67 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J=8,6 Hz, 2,4 Hz), 6,73 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,96-7,03 (1H, m), 7,09 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,26-7,60 (3H, m), 8,58 (1H, s), 9,17 (1H, s), 10,55 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 348 [M+H]⁺.

- 15 **[Ejemplo 75]**

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (141 mg, rendimiento del 34 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (230 mg) y el compuesto (243 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 7.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,79 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,87 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,72 (2H, s), 6,96-7,60 (7H, m), 9,22 (1H, s), 11,10 (1H, s), 12,51 (1H, s). EM (ESI) m/z: 366 [M+H]⁺.

[Ejemplo 76]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (130 mg, rendimiento del 46 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (146 mg) y el compuesto (180 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 8.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,84 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,90 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,79 (2H, s), 6,97-7,68 (7H, m), 9,25 (1H, s), 11,42 (1H, s), 12,51 (1H, s). EM (ESI) m/z: 400 [M+H]⁺.

[Ejemplo 77]

- 30 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 5-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (380 mg, rendimiento del 58 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (383 mg) y el compuesto (373 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 9.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,94 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,87 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,73 (2H, s), 6,68-7,61 (7H, m), 9,22 (1H, s), 11,23 (1H, s), 12,51 (1H, s). EM (ESI) m/z: 350 [M+H]⁺.

[Ejemplo 78]

- 35 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 5-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (140 mg, rendimiento del 35 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (223 mg) y el compuesto (236 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 10.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,09 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,87 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,73 (2H, s), 6,95-7,62 (7H, m), 9,19 (1H, s), 11,26 (1H, s), 12,48 (1H, s). EM (ESI) m/z: 366 [M+H]⁺.

[Ejemplo 79]

- 40 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 8-metil-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (223 mg, rendimiento del 53 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (250 mg) y el compuesto (238 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 11.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,43 (3H, s), 2,79 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,88 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,74 (2H, s), 6,82-7,61 (7H, m), 9,18 (1H, s), 10,78 (1H, s), 12,47 (1H, s). EM (ESI) m/z: 346 [M+H]⁺.

- 45 **[Ejemplo 80]**

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 3,4-dihidro[1]benzotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (88 mg, rendimiento del 35 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (148 mg) y 1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina (sintetizado según el método descrito en J. Heterocicl.

Chem., 16, 1979, 1321-1324, 150 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ =2,92 (2H, t, J=5,4 Hz), 3,94 (2H, t, J=5,4 Hz), 4,85 (2H, s), 7,00 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,44-7,30 (4H, m), 7,59 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,73 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,96 (1H, d, J=8,1 Hz), 9,25 (1H, s), 12,5 (1H, s). EM (ESI) m/z: 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 [Ejemplo 81]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-metil-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico (304 mg, rendimiento del 72 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (250 mg) y el compuesto (250 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 12.

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,37 (3H, s), 2,77 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,86 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,71 (2H, s), 6,87-7,61 (7H, m), 9,14 (1H, s), 10,70 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 82]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-cloro-6-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico (312 mg, rendimiento del 67 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (250 mg) y el compuesto (287 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 13.

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2,74-2,79 (2H, m), 3,84-3,89 (2H, m), 4,72 (2H, s), 6,96-7,60 (6H, m), 9,20 (1H, s), 11,14 (1H, s), 12,48 (1H, s). EM (ESI) m/z: 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 83]

20 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-cloro-6-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico (470 mg, rendimiento del 74 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (300 mg) y el compuesto (442 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 14.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,85 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,88 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,76 (2H, s), 6,96-7,61 (4H, m), 7,62 (1H, s), 7,95 (1H, s), 9,23 (1H, s), 11,55 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 84]

25 Se disolvió 1H-Indazol-3-carbonilazida (sintetizado según el método descrito en Tetrahedron, 32, 4, 1976, 493-497, 200 mg) en dimetilformamida (4 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 30 min. Se disolvió 1-(4-fluorofenil)piperazina (Aldrich Co., 211 mg) en dimetilformamida (1 ml) y se añadió a la misma y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 1 h. Después de dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó. El sólido se lavó en un estado de suspensión con metanol para dar (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-fluorofenil)-1-piperazincarboxílico (64 mg, rendimiento del 18 %).

30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3,08-3,16 (4H, m), 3,60-3,69 (4H, m), 6,96-7,14 (5H, m), 7,26-7,34 (1H, m), 7,41 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J=8,1 Hz), 9,10 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 85]

35 Se disolvieron 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (81 mg) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (Aldrich Co., 47 mg) en dimetilformamida (2 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 11 h. Después de dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para dar (1H-indazol-3-il)amida del ácido (48 mg, rendimiento del 57 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3,01-3,08 (4H, m), 3,63-3,69 (4H, m), 6,97-7,22 (5H, m), 7,25-7,34 (1H, m), 7,41 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,62 (1H, d, J=8,1 Hz), 9,09 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 86]

40 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,4-difluorofenil)-1-piperazincarboxílico (338 mg, rendimiento del 65 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (300 mg) y 1-(2,4-difluorofenil)piperazina (ACROS CO., 290 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2,96-3,04 (4H, m), 3,62-3,69 (4H, m), 6,96-7,34 (5H, m), 7,41 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,62 (1H, d, J=8,1 Hz), 9,07 (1H, s), 12,47 (1H, s). EM (ESI) m/z: 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 [Ejemplo 87]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 38, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2-tienil)-1-piperazincarboxílico (166 mg, rendimiento del 42 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (250 mg) y el compuesto (250 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 15.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,03-3,16 (4H, m), 3,60-3,69 (4H, m), 6,24-6,28 (1H, m), 6,77-6,80 (1H, m), 6,97-7,05 (1H, m), 7,26-7,33 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 9,15 (1H, s), 12,51 (1H, s). EM (ESI) m/z : 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 88]

- 5 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 38, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-piperazincarboxílico (28 mg, rendimiento del 7 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) y 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina (ACROS CO., 295 mg).

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,60 (4H, t, $J=3,3$ Hz), 3,71 (4H, t, $J=3,3$ Hz), 6,95-7,03 (2H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 7,39 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,78-7,85 (1H, m), 8,42 (1H, s), 9,09 (1H, s), 12,48 (1H, s). EM (ESI) m/z : 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 89]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-piperazincarboxílico (41 mg, rendimiento del 11 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) y 1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina (ACROS CO., 224 mg).

- 15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,21 (4H, t, $J=4,5$), 3,62 (4H, t, $J=4,5$ Hz), 6,97-7,04 (1H, m), 7,21-7,32 (2H, m), 7,36-7,42 (1H, m), 7,57-7,63 (1H, m), 8,06-8,12 (1H, m), 8,53-8,58 (1H, m), 9,06 (1H, s), 12,47 (1H, s). EM (ESI) m/z : 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 90]

- 20 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(5-fluoropirimidin-2-il)-1-piperazincarboxílico (4 mg, rendimiento del 1 %) a partir del compuesto (11)(200 mg) de la fórmula anteriormente mencionada y 5-fluoro-2-piperazin-1-ilpirimidina (sintetizado según el método descrito en Chem. Pharm. Bull., 39, 1991, 2288-2300, 177 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,52-3,63 (4H, m), 3,68-3,79 (4H, m), 6,95-7,03 (1H, m), 7,23-7,42 (3H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 8,48 (2H, s), 9,08 (1H, s), 12,47 (1H, s). EM (ESI) m/z : 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 [Ejemplo 91]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1-piperazincarboxílico (151 mg, rendimiento del 37 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) y el compuesto (261 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 16.

- 30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,25-2,34 (4H, m), 3,11-3,18 (4H, m), 3,47-3,67 (8H, m), 6,93 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 6,95-7,02 (1H, m), 7,14 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,39 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,59 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 9,07 (1H, s), 12,47 (1H, s).

[Ejemplo 92]

- 35 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-piperazincarboxílico (59 mg, rendimiento del 16 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) y 1-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazina (APOLLO CO., 215 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,16 (4H, t, $J=4,8$ Hz), 3,62 (4H, t, $J=4,8$ Hz), 6,95-7,03 (2H, m), 7,11-7,17 (1H, m), 7,21-7,32 (2H, m), 7,36-7,41 (1H, m), 7,53-7,61 (1H, m), 9,09 (1H, s), 12,47 (1H, s). EM (ESI) m/z : 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 93]

- 40 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 38, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico (140 mg, rendimiento del 27 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (250 mg) y 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]piperazina (APOLLO CO., 404 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,26-3,54 (4H, m), 3,61-3,69 (4H, m), 6,96-7,06 (1H, m), 7,24-7,34 (3H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,60-7,64 (1H, m), 9,10 (1H, s), 12,48 (1H, s). EM (ESI) m/z : 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 45 [Ejemplo 94]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 38, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico (265 mg, rendimiento del 53 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (250 mg) y el compuesto (382 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 17.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,19-3,27 (4H, m), 3,61-3,75 (4H, m), 7,02 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,22-7,44 (5H,

m), 7,63 (1H, d, J=7,8 Hz), 9,12 (1H, s), 12,50 (1H, s a). EM (ESI) m/z: 408 [M+H]⁺.

[Ejemplo 95]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 38, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico (331 mg, rendimiento del 65 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (250 mg) y el compuesto (398 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 18.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 3,09-3,17 (4H, m), 3,61-3,69 (4H, m), 3,82 (3H, s), 6,98-7,05 (1H, m), 7,14-7,34 (4H, m), 7,41 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,62 (1H, d, J=8,1 Hz), 9,08 (1H, s), 12,47 (1H, s). EM (ESI) m/z: 420 [M+H]⁺.

[Ejemplo 96]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 38, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperazincarboxílico (65 mg, rendimiento del 26 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (130 mg) y el compuesto (190 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 19.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 3,42-3,74 (8H, m), 6,96-7,05 (1H, m), 7,25-7,44 (2H, m), 7,57-7,66 (2H, m), 9,17 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 397 [M+H]⁺.

[Ejemplo 97]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 38, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico (127 mg, rendimiento del 32 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (198 mg) y el compuesto (300 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 20.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 3,30-3,42 (4H, m), 3,61-3,69 (4H, m), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,98-7,05 (1H, m), 7,10-7,17 (2H, m), 7,26-7,34 (1H, m), 7,41 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,60-7,64 (1H, m), 9,13 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z: 408 [M+H]⁺.

[Ejemplo 98]

1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (250 mg), 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (KANTO CHEMICAL CO. INC., 310 mg) y DBU (200 μl) se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (4 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 1 h. Mediante el tratamiento siguiendo el método del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazincarboxílico (240 mg, rendimiento del 50 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 3,21-3,28 (4H, m), 3,60-3,67 (4H, m), 6,97-7,05 (2H, m), 7,19-7,45 (4H, m), 7,58-7,64 (1H, m), 9,12 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z: 390 [M+H]⁺.

[Ejemplo 99]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico (45 mg, rendimiento del 11 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) y 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]piperazina (sintetizado según el método descrito en Tetrahedron Lett., 35, 40, 1994, 7331-7334, 283 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 3,07-3,14 (4H, m), 3,65-3,71 (4H, m), 6,98-7,06 (1H, m), 7,26-7,34 (1H, m), 7,38-7,48 (3H, m), 7,63 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,4 Hz), 9,11 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z: 424 [M+H]⁺.

[Ejemplo 100]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico (314 mg, rendimiento del 84 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (197 mg) y 1-[3-(trifluorometil)fenil]piperazina (Aldrich Co., 221 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 3,20-3,33 (4H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 6,99-7,12 (2H, m), 7,25-7,63 (6H, m), 9,14 (1H, s), 12,51 (1H, s). EM (ESI) m/z: 390 [M+H]⁺.

[Ejemplo 101]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[2-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico (140 mg, rendimiento del 39 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (191 mg) y 1-[2-(trifluorometil)fenil]piperazina (CHESS Co., 216 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2,88-2,94 (4H, m), 3,60-3,67 (4H, m), 7,03 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,32 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,38-7,43 (2H, m), 7,62-7,72 (4H, m), 9,09 (1H, s), 12,51 (1H, s). EM (ESI) m/z: 390 [M+H]⁺.

[Ejemplo 102]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2-cianofenil)-1-piperazincarboxílico (44 mg, rendimiento del 15 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (178 mg) y 1-(2-cianofenil)piperazina (Aldrich Co., 166 mg).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 3,17-3,23 (4H, m), 3,66-3,73 (4H, m), 7,03 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,14 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,23-7,43 (3H, m), 7,61-7,76 (3H, m), 9,12 (1H, s), 12,51 (1H, s). EM (ESI) m/z: 347 [M+H]⁺.

[Ejemplo 103]

- 10 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 5-oxo-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carboxílico (180 mg, rendimiento del 52 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (196 mg) y 1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona (sintetizado según el método descrito en J. Heterocicl. Chem., 21, 1984, 1557-1559, 202 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,01 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,85 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,46 (2H, s), 6,97-7,84 (8H, m), 9,33 (1H, s), 12,52 (1H, s). EM (ESI) m/z: 361 [M+H]⁺.

[Ejemplo 104]

- 15 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 5-oxo-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[c]-2,7-naftiridin-3-carboxílico (439 mg, rendimiento del 84 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (300 mg) y 2,3,4,6-tetrahidrobenzo[c]-2,7-naftiridin-5 (1H)-ona (sintetizado según el método descrito en J. Heterocicl. Chem., 23, 1986, 941-944, 307 mg).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,01 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,83 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,47 (2H, s), 6,97-7,78 (8H, m), 9,26 (1H, s), 11,85 (1H, s), 12,50 (1H, s). EM (ESI) m/z: 360 [M+H]⁺.

[Ejemplo 105]

- 25 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 3,4-dihidropirazin[1,2-a]benzimidazol-2-carboxílico (204 mg, rendimiento del 52 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (240 mg) y 1,2,3,4-tetrahidropirazin[1,2-a]benzimidazol (sintetizado según el método descrito en Bull. Chem. Soc. Chim. Fr., 1991, 255-259, 213 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4,08-4,30 (4H, m), 4,99 (2H, s), 6,98-7,64 (8H, m), 9,45 (1H, s), 12,57 (1H, s). EM (ESI) m/z: 333 [M+H]⁺.

[Ejemplo 106]

- 30 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 3,4-dihidropirazin[1,2-a]indol-2-carboxílico (302 mg, rendimiento del 62 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (300 mg) y 1,2,3,4-tetrahidropirazin[1,2-a]indol (sintetizado según el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett., 12, 2, 2002, 155-158, 264 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4,07 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,19 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,95 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,97-7,63 (8H, m), 9,30 (1H, s), 12,51 (1H, s). EM (ESI) m/z: 332 [M+H]⁺.

- 35 **[Ejemplo 107]**

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 1-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (252 mg, rendimiento del 50 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (239 mg) y el compuesto (347 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 21.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,53-2,64 (2H, m), 2,67-2,98 (6H, m), 3,19-3,25 (1H, m), 3,68-3,82 (4H, m), 4,42-4,52 (1H, m), 5,49 (1H, s a), 6,93-7,66 (8H, m), 10,16 (1H, s a), 10,88 (1H, s), 12,41 (1H, s). EM (ESI) m/z: 431 [M+H]⁺.

[Ejemplo 108]

- 45 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 1-[(dimetilamino)metil]-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico (187 mg, rendimiento del 40 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (244 mg) y el compuesto (300 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 22.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,39 (6H, s), 2,66-2,92 (4H, m), 3,21-3,34 (1H, m), 4,41-4,50 (1H, m), 5,49 (1H, s a), 6,94-7,64 (8H, m), 9,85 (1H, s a), 10,83 (1H, s), 12,38 (1H, s). EM (ESI) m/z: 389 [M+H]⁺.

[Ejemplo 109]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[c]-1,7-naftiridin-3-carboxílico (435 mg, rendimiento del 67 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (370 mg) y el compuesto (448 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 23.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,77-2,83 (2H, m), 3,86-3,92 (2H, m), 4,46 (2H, s), 6,97-8,25 (8H, m), 9,26 (1H, s), 11,30 (1H, s), 12,49 (1H, s). EM (ESI) m/z: 360 [M+H]⁺.

[Ejemplo 110]

- 10 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-fenil-1-piperidincarboxílico (157 mg, rendimiento del 51 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) y 4-fenilpiperidina (Chess Co., 161 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,56-1,64 (2H, m), 1,77-1,81 (2H, m), 2,73-2,74 (1H, m), 2,86-2,94 (2H, m), 4,27-4,32 (2H, m), 6,97-7,76 (9H, m), 8,96 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z: 321 [M+H]⁺.

[Ejemplo 111]

- 15 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2-fluorofenil)-1-piperidincarboxílico (11 mg, rendimiento del 3 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) e hidrocloreto de 4-(2-fluorofenil)piperidina (Arch Co., 216 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,63-1,73 (2H, m), 2,89-3,04 (3H, m), 4,27-4,32 (2H, m), 6,99-7,60 (8H, m), 8,97 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z: 339 [M+H]⁺.

[Ejemplo 112]

- 20 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carboxílico (64 mg, rendimiento del 17 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) e hidrocloreto 4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidina (Arch Co., 266 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,60-1,65 (2H, m), 1,80-1,84 (2H, m), 2,87-2,94 (2H, m), 4,29-4,33 (2H, m), 6,97-7,62 (8H, m), 8,97 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z: 389 [M+H]⁺.

- 25 **[Ejemplo 113]**

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 3-fenil-1-piperidincarboxílico (243 mg, rendimiento del 62 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (250 mg) y 3-fenilpiperidina (Chess Co., 216 mg).

- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,56-1,74 (3H, m), 1,95-1,98 (1H, m), 2,73-2,77 (1H, m), 2,83-2,96 (2H, m), 4,21-4,25 (2H, m), 6,87-7,62 (9H, m), 9,01 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 321 [M+H]⁺.

[Ejemplo 114]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(morfolin-4-ilcarbonil)-4-fenilpiperidin-1-carboxílico (265 mg, rendimiento del 63 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) y el compuesto (280 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 77.

- 35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,87-1,94 (2H, m), 2,24-2,29 (2H, m), 3,20-3,46 (10H, m), 4,02-4,07 (2H, m), 6,99-7,83 (9H, m), 8,98 (1H, s), 12,44 (1H, s). EM (ESI) m/z: 434 [M+H]⁺.

[Ejemplo 115]

- 40 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(metoximetil)-4-fenilpiperidin-1-carboxílico (578 mg, rendimiento del 58 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (214 mg) y el compuesto (236 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 78.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,86-1,92 (2H, m), 2,09-2,13 (2H, m), 3,08-3,35 (5H, m), 3,78-3,81 (2H, m), 6,97-7,58 (9H, m), 8,93 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 365 [M+H]⁺.

[Ejemplo 116]

- 45 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-metoxipiperidin-1-carboxílico (1,20g, rendimiento del 60 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (908 mg) y el compuesto (1,56 g) del Material de partida del ejemplo sintético 79.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,89-2,05 (4H, m), 2,96 (3H, s), 3,11-3,13 (2H, m), 4,07-4,11 (2H, m), 6,98-

7,79 (7H, m), 9,02 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 453 [M+H]⁺.

[Ejemplo 117]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-metilpiperazin-1-carboxílico (564 mg, rendimiento del 72 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (380 mg) y el compuesto (693 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 80.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,05-1,07 (3H, m), 3,11-3,13 (2H, m), 4,01-4,11 (1H, m), 4,17-4,18 (2H, m), 7,01-7,61 (7H, m), 9,07 (1H, s), 12,47 (1H, s). EM (ESI) m/z: 438 [M+H]⁺.

[Ejemplo 118]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 5-metil-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxílico (101 mg, rendimiento del 7 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (892 mg) y el compuesto (1,13 g) del Material de partida del ejemplo sintético 81.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,45 (3H, s), 2,23-2,24 (2H, m), 3,51-3,54 (2H, m), 3,84-3,85 (2H, m), 6,84-7,48 (9H, m), 8,78 (1H, s), 12,27 (1H, s). EM (ESI) m/z: 333 [M+H]⁺.

[Ejemplo 119]

El compuesto (500 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 83, carbonato de cesio (958 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (1,10 g) se disolvieron en dimetilformamida (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo (0,18 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la finalización de la reacción, se añadió a la misma acetato de etilo y se retiró por filtración el material insoluble. El filtrado se concentró, se añadieron etanol (5 ml) y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. El precipitado sólido se recogió por filtración y se secó para dar (1H-indazol-3-il-N-metil)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (229 mg, rendimiento del 52 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,32-1,54 (4H, m), 2,84-3,01 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,74-3,88 (2H, m), 5,32 (1H, s), 7,01-7,89 (7H, m), 12,89 (1H, s). EM (ESI) m/z: 453 [M+H]⁺.

[Ejemplo 120]

El compuesto (520 mg) del Ejemplo 93, clorofornato de etilo (0,14 ml) y piridina (0,12 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua a la mezcla y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó y se disolvió en dimetilformamida (1 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió a la misma hidruro sódico (51 mg). La mezcla se agitó durante 1 h y se añadió a la misma yoduro de metilo (182 mg). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron etanol (5 ml) y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo (1:1-1:2)) para dar (1H-indazol-3-il-N-metil)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico (51 mg, rendimiento del 11 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,97-2,99 (4H, m), 3,25-3,29 (4H, m), 7,05-7,51 (7H, m), 12,71 (1H, s). EM (ESI) m/z: 438 [M+H]⁺.

[Ejemplo 121]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 119, se obtuvo (1H-indazol-3-il-N-metil)amida del ácido 4-(4-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxílico (93 mg, rendimiento del 22 %) a partir del compuesto (500 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 84 y yoduro de metilo (0,22 ml).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,11-2,13 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,36-3,37 (2H, m), 3,70-3,71 (2H, m), 5,98 (1H, s), 7,05-7,50 (8H, m), 12,71 (1H, s). EM (ESI) m/z: 351 [M+H]⁺.

[Ejemplo 122]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 119, se obtuvo [1H-indazol-3-il-N-(3-buten)-1-il]amida del ácido 4-(4-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxílico (133 mg, rendimiento del 28 %) a partir del compuesto (500 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 84 y 4-bromo-1-buten (0,31 ml).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,03-2,04 (2H, m), 2,30-2,36 (2H, m), 3,27-3,38 (2H, m), 3,66-3,75 (4H, m), 4,92-5,01 (2H, m), 5,75-5,82 (1H, m), 5,94 (1H, s), 7,04-7,50 (8H, m), 12,74 (1H, s). EM (ESI) m/z: 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 123]

- 5 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-fluoropiperidin-1-carboxílico (501 mg, rendimiento del 60 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (398 mg) y el compuesto (655 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 82.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,95-1,98 (2H, m), 2,10-2,22 (2H, m), 3,15-3,18 (2H, m), 4,25-4,28 (2H, m), 7,02-7,88 (7H, m), 9,06 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z: 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 124] número que falta

10 [Ejemplo 125]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-piridin-3-il-1,4-diazepan-1-carboxílico (202 mg, rendimiento del 62 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (200 mg) y 1-piridin-2-il-1,4-diazepan (sintetizado según el método descrito en Chem. Pharm. Bull., 49, 10, 2001, 1314-1320, 173 mg).

- 15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,86-1,99 (2H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 3,60-3,64 (2H, m), 3,66-3,73 (4H, m), 6,90 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,15-7,18 (3H, m), 7,26 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,35-7,38 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,80 (1H, s), 12,42 (1H, s). EM (ESI) m/z: 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 126]

- 20 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-1-piperidincarboxílico (128 mg, rendimiento del 47 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (160 mg) y el compuesto (180 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 89.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,75-3,82 (2H, m), 3,86-3,92 (2H, m), 4,30 (2H, s), 7,01-7,06 (1H, m), 7,23-7,34 (3H, m), 7,41-7,46 (3H, m), 7,61-7,67 (1H, m), 9,18 (1H, s), 12,54 (1H, s). EM (ESI) m/z: 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 127]

- 25 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-pirrolidinecarboxílico (2 mg, rendimiento del 2 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (50 mg) e hidrocloreuro de 3-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-ol (sintetizado según el método descrito en J. Med. Chem., 42, 22, 1999, 4680-4694, 50 mg).

- 30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,50-2,54 (2H, m), 3,47-3,72 (4H, m), 5,54 (1H, s), 6,99-7,04 (1H, m), 7,16-7,42 (4H, m), 7,57-7,85 (4H, m), 8,63 (1H, s), 12,02 (1H, s). EM (ESI) m/z: 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 128]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-hidroxi-1-piperidincarboxílico (78 mg, rendimiento del 22 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (170 mg) y el compuesto (262 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 44.

- 35 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,51-1,56 (1H, m), 1,68-1,72 (1H, m), 1,98-2,02 (1H, m), 2,65-2,78 (1H, m), 2,94-3,07 (1H, m), 3,84-3,89 (1H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 4,12-4,16 (1H, m), 5,64 (1H, s), 7,00 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,29 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,39 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,64 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,70 (2H, s), 8,22 (1H, s), 8,83 (1H, s), 12,40 (1H, s). EM (ESI) m/z: 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 129]

- 40 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-(2-metilfenil)-1-piperidincarboxílico (1,1 g, rendimiento del 47 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (1,3 g) y el compuesto (1,2 g) del Material de partida del ejemplo sintético 91.

- 45 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,82-1,86 (2H, m), 1,95-2,04 (2H, m), 2,58 (3H, s), 3,26-3,35 (2H, m), 4,04-4,08 (2H, m), 4,99 (1H, s), 6,98-7,03 (1H, s), 7,14-7,17 (3H, s), 7,27-7,32 (1H, m), 7,39-7,45 (2H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 8,97 (1H, s), 12,44 (1H, s). EM (ESI) m/z: 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 130]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (1,2 g, rendimiento del 57 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (1,2 g) y el compuesto (1,2 g) del Material de partida del ejemplo sintético 92.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1,55-1,60 (2H, m), 2,15-2,20 (2H, m), 2,31 (3H, s), 3,22-3,31 (2H, m), 4,04-4,08 (2H, m), 5,31 (1H, s), 7,00-7,09 (3H, m), 7,30-7,50 (3H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 9,00 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 131]

- 5 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-2-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (400 mg, rendimiento del 67 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (320 mg) y el compuesto (350 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 93.

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1,88-2,01 (4H, m), 2,63 (3H, s), 3,28-3,37 (2H, m), 4,05-4,09 (2H, m), 5,22 (1H, s), 6,98-7,03 (1H, m), 7,17-7,44 (5H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 8,99 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 132]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-4-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (84 mg, rendimiento del 57 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (78 mg) y el compuesto (86 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 94.

- 15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1,61 (2H, d, J=13,2 Hz), 1,86-1,94 (2H, m), 2,31 (3H, s), 3,20-3,28 (2H, m), 4,08 (2H, d, J=13,2 Hz), 5,22 (1H, s), 6,99-7,04 (1H, m), 7,27-7,42 (4H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 8,96 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 133]

- 20 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-4-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (1,5 g, rendimiento del 55 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (1,5 g) y el compuesto (1,5 g) del Material de partida del ejemplo sintético 95.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1,61 (2H, d, J=13,2 Hz), 1,86-1,93 (2H, m), 2,21 (3H, s), 3,20-3,28 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=13,2 Hz), 5,18 (1H, s), 6,99-7,04 (1H, m), 7,19-7,32 (4H, m), 7,39-7,42 (1H, m), 7,61-7,64 (1H, m), 8,96 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 134]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (993 mg, rendimiento del 59 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (940 mg) y el compuesto (960 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 96.

- 30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1,84-2,01 (4H, m), 2,49 (3H, s), 3,27-3,34 (2H, m), 4,05-4,09 (2H, m), 5,18 (1H, s), 6,99-7,09 (2H, m), 7,16-7,41 (4H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 8,98 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 135]

- 35 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (1,3 g, rendimiento del 63 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (1,1 g) y el compuesto (1,1 g) del Material de partida del ejemplo sintético 97.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1,75-1,79 (2H, m), 1,99-2,07 (2H, m), 2,53 (3H, s), 3,25-3,34 (2H, m), 4,06-4,10 (2H, m), 5,14 (1H, s), 6,97-7,42 (6H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 8,99 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 136]

- 40 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (1,0 g, rendimiento del 63 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (920 mg) y el compuesto (900 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 98.

45 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1,62 (2H, d, J=12,9 Hz), 1,86-1,94 (2H, m), 2,25 (3H, s), 3,20-3,27 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=12,9 Hz), 5,11 (1H, s), 6,99-7,11 (2H, m), 7,27-7,42 (4H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 8,96 (1H, s), 12,45 (1H, s). EM (ESI) m/z: 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 137]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-(4-metilfenil)-1-piperidincarboxílico (1,4 g, rendimiento del 62 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (1,35 g) y el compuesto (1,3 g) del Material de partida del ejemplo sintético 99.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1,62 (2H, d, $J=13,1$ Hz), 1,84-1,94 (2H, m), 2,28 (3H, s), 3,22-3,26 (2H, m), 4,06 (2H, d, $J=13,1$ Hz), 5,02 (1H, s), 6,99-7,04 (1H, m), 7,13-7,16 (2H, m), 7,27-7,41 (4H, m), 7,61-7,64 (1H, m), 8,95 (1H, s), 12,44 (1H, s). EM (ESI) m/z : 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 138]

- 5 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (878 mg, rendimiento del 55 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (890 mg) y el compuesto (960 mg) del Material de partida del ejemplo sintético 100.

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1,61 (2H, d, $J=12,8$ Hz), 1,86-1,96 (2H, m), 2,33 (3H, s), 3,20-3,29 (2H, m), 4,09 (2H, d, $J=12,8$ Hz), 5,21 (1H, s), 6,87-7,16 (4H, m), 7,27-7,42 (2H, m), 7,62-7,65 (1H, m), 8,96 (1H, s), 12,46 (1H, s). EM (ESI) m/z : 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 139]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (2,09 g, rendimiento del 40 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (2,96 g) y el compuesto (3,11 g) del Material de partida del ejemplo sintético 101.

- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,81 (2H, d, $J=12,5$ Hz), 1,94-2,05 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,25-3,35 (2H, m), 4,06 (2H, d, $J=12,5$ Hz), 4,92 (1H, s), 6,92-7,04 (3H, m), 7,23-7,32 (2H, m), 7,40 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 8,94 (1H, s), 12,42 (1H, s). EM (ESI) m/z : 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 140]

- 20 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico (1,14 g, rendimiento del 47 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (1,20 g) y el compuesto (2,17 g) del Material de partida del ejemplo sintético 102.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,92-2,06 (4H, m), 2,74 (3H, s), 3,28-3,39 (2H, m), 4,08 (2H, d, $J=12,5$ Hz), 5,26 (1H, s), 6,98-7,03 (1H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 7,59-7,64 (2H, m), 7,74 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 8,96 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z : 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 [Ejemplo 141]

Mediante una operación similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico (1,49 g, rendimiento del 37 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (2,00 g) y el compuesto (3,58 g) del Material de partida del ejemplo sintético 103.

- 30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,80 (2H, d, $J=12,5$ Hz), 2,04-2,15 (2H, m), 2,66 (3H, s), 3,26-3,36 (2H, m), 4,10 (2H, d, $J=12,5$ Hz), 5,26 (1H, s), 6,98-7,04 (1H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,52 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,62 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,78 (1H, s), 8,99 (1H, s), 12,44 (1H, s). EM (ESI) m/z : 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 142]

- 35 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,4-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (923 mg, rendimiento del 26 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (2,0 g) y el compuesto (2,42 g) del Material de partida del ejemplo sintético 104.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,53 (2H, d, $J=12,9$ Hz), 1,80-1,81 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,14 (3H, s), 3,17-3,23 (2H, m), 3,96 (2H, d, $J=12,9$ Hz), 4,87 (1H, s), 6,93-7,55 (7H, m), 8,84 (1H, s), 12,34 (1H, s). EM (ESI) m/z : 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 143]

- 40 Mediante una operación similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (1,57 g, rendimiento del 50 %) a partir de 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (1,8 g) y el compuesto (1,78 g) del Material de partida del ejemplo sintético 105.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,60 (2H, d, $J=12,9$ Hz), 1,86-1,93 (2H, m), 2,27 (6H, m), 3,22-3,31 (2H, m), 4,06 (2H, d, $J=12,9$ Hz), 4,97 (1H, s), 6,85-7,64 (7H, m), 8,92 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z : 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 45 [Ejemplo 144]

- 50 Se disolvieron 1H-indazol-3-ilcarbamato de etilo (1,2 g) y el compuesto (1,46 g) del Material de partida del ejemplo sintético 106 en dimetilformamida (10 ml), se añadió a la misma DBU (2,3 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 120 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (3 ml) y se añadieron ácido clorhídrico 1 N y agua a la mezcla. El precipitado sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,3-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (1,02 g,

rendimiento del 47 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,88-2,03 (4H, m), 2,24 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,32-3,36 (2H, m), 4,04-4,08 (2H, m), 4,99 (1H, s), 6,99-7,63 (7H, m), 8,95 (1H, s), 12,43 (1H, s). EM (ESI) m/z : 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Las fórmulas de los compuestos de los respectivos Ejemplos se muestran a continuación.

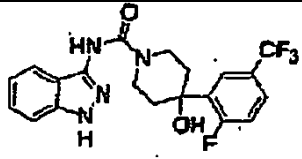
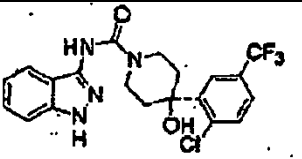
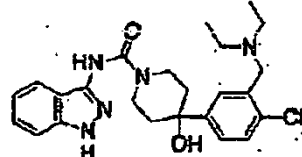
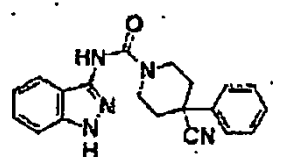
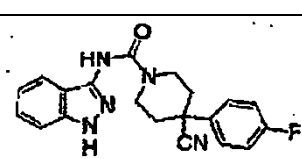
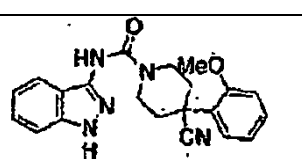
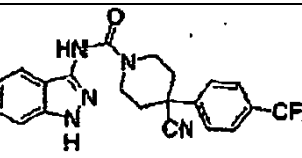
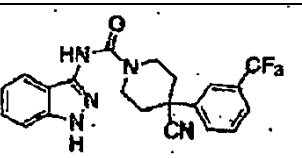
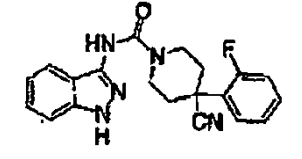
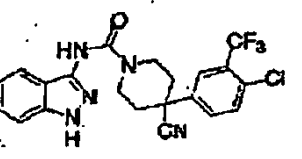
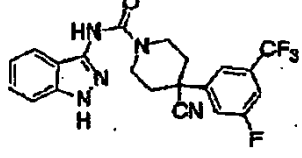
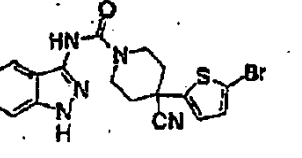
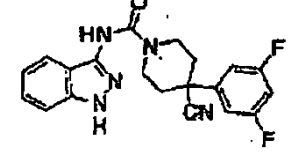
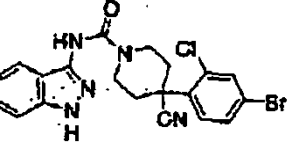
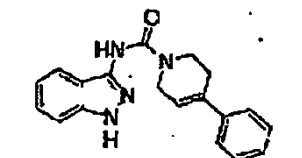
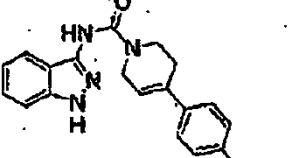
5 Fórmulas 17

Ejemplo 1		Ejemplo 2	
Ejemplo 3		Ejemplo 4	
Ejemplo 5		Ejemplo 6	
Ejemplo 7		Ejemplo 8	
Ejemplo 9		Ejemplo 10	
Ejemplo 11		Ejemplo 12	
Ejemplo 13		Ejemplo 14	
Ejemplo 15		Ejemplo 16	

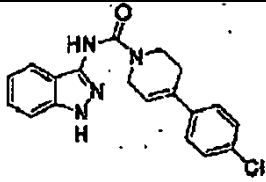
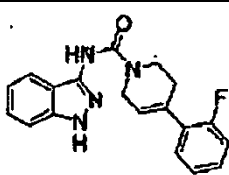
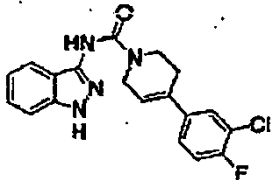
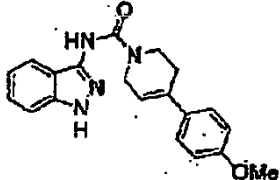
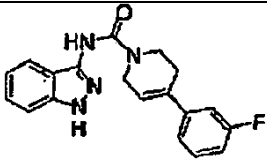
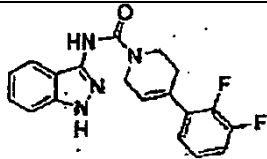
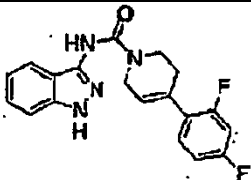
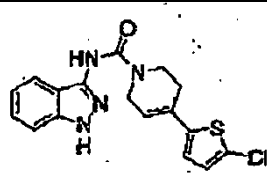
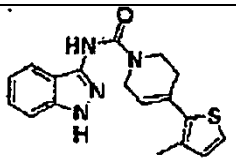
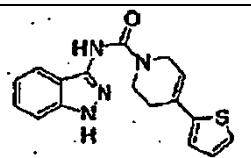
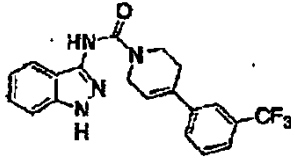
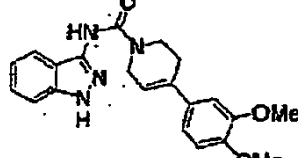
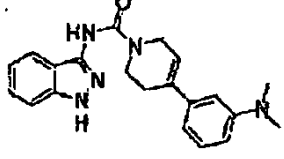
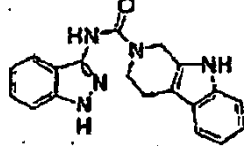
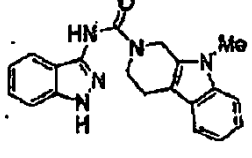
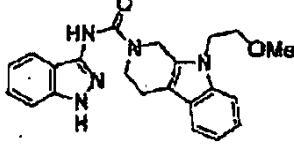
Fórmulas 18

Ejemplo 17		Ejemplo 18	
Ejemplo 19		Ejemplo 20	
Ejemplo 21		Ejemplo 22	
Ejemplo 23		Ejemplo 24	
Ejemplo 25		Ejemplo 26	
Ejemplo 27		Ejemplo 28	
Ejemplo 29		Ejemplo 30	
Ejemplo 31		Ejemplo 32	
Ejemplo 33		Ejemplo 34	

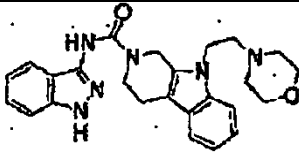
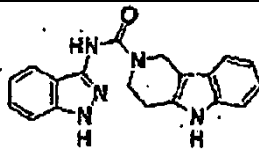
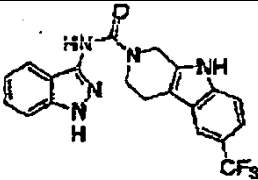
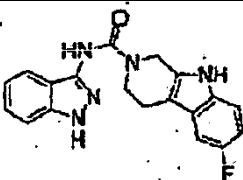
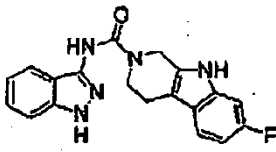
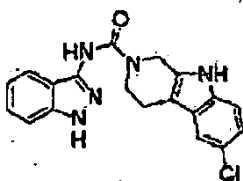
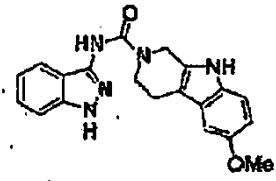
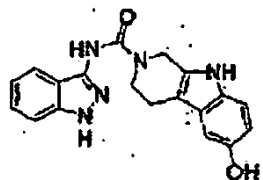
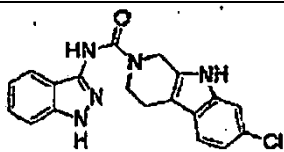
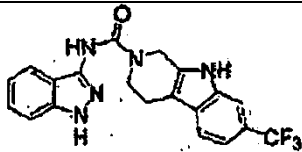
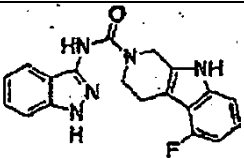
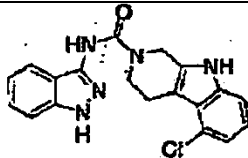
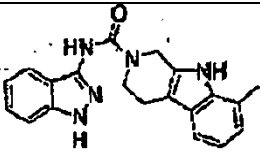
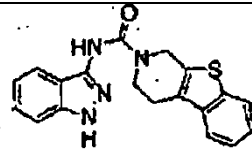
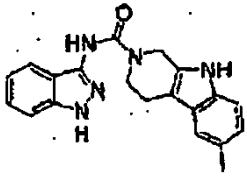
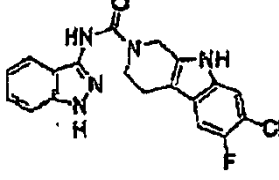
Fórmulas 19

Ejemplo 35		Ejemplo 36	
Ejemplo 37		Ejemplo 38	
Ejemplo 39		Ejemplo 40	
Ejemplo 41		Ejemplo 42	
Ejemplo 43		Ejemplo 44	
Ejemplo 45		Ejemplo 46	
Ejemplo 47		Ejemplo 48	
Ejemplo 49		Ejemplo 50	

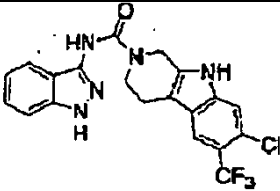
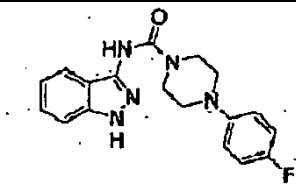
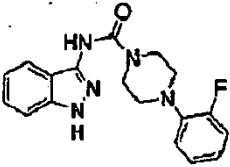
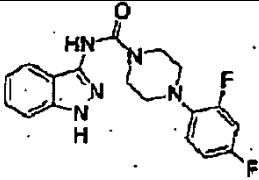
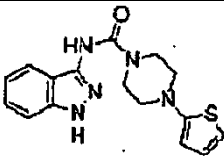
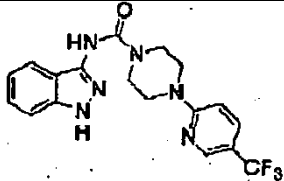
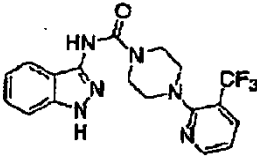
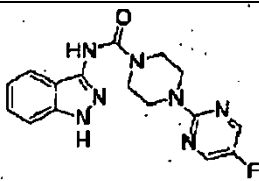
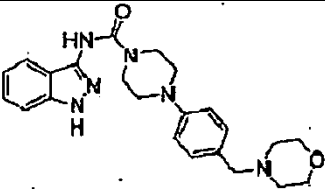
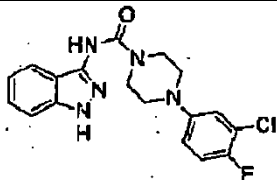
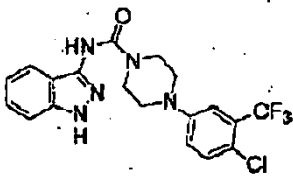
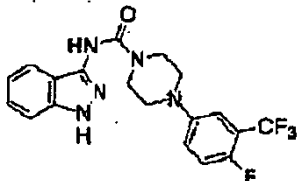
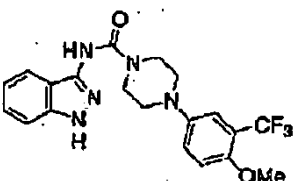
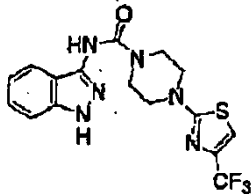
Fórmulas 20

Ejemplo 51		Ejemplo 52	
Ejemplo 53		Ejemplo 54	
Ejemplo 55		Ejemplo 56	
Ejemplo 57		Ejemplo 58	
Ejemplo 59		Ejemplo 60	
Ejemplo 61		Ejemplo 62	
Ejemplo 63		Ejemplo 64	
Ejemplo 65		Ejemplo 66	

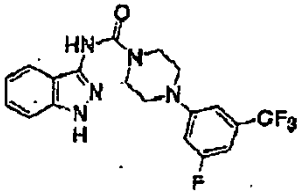
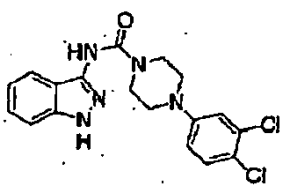
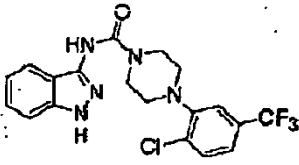
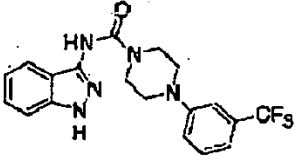
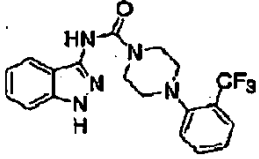
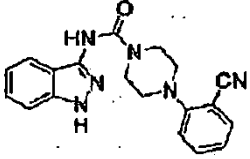
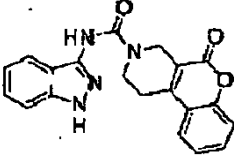
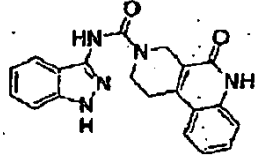
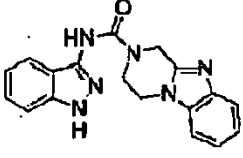
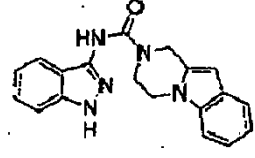
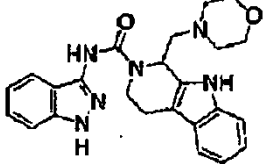
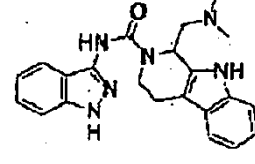
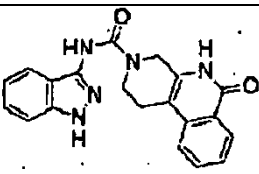
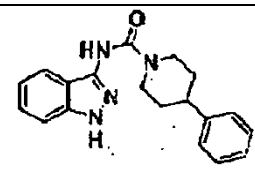
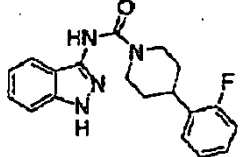
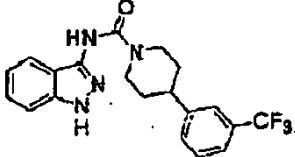
Fórmulas 21

Ejemplo 67		Ejemplo 68	
Ejemplo 69		Ejemplo 70	
Ejemplo 71		Ejemplo 72	
Ejemplo 73		Ejemplo 74	
Ejemplo 75		Ejemplo 76	
Ejemplo 77		Ejemplo 78	
Ejemplo 79		Ejemplo 80	
Ejemplo 81		Ejemplo 82	

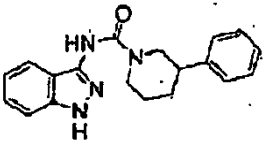
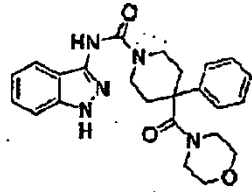
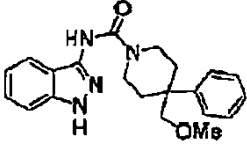
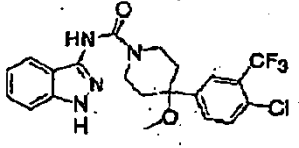
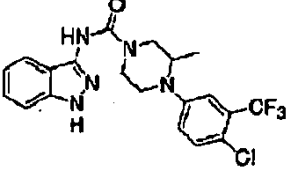
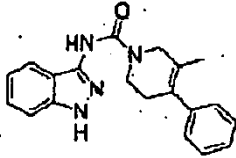
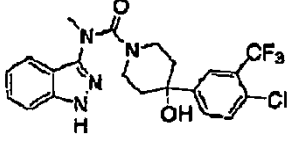
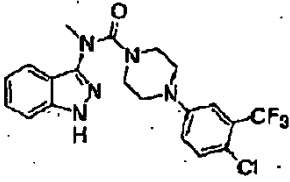
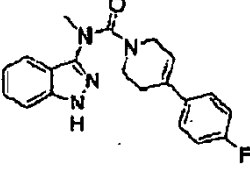
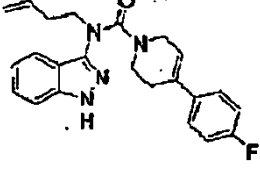
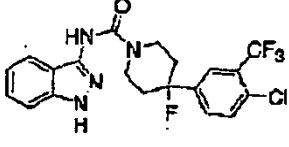
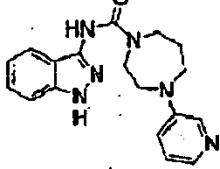
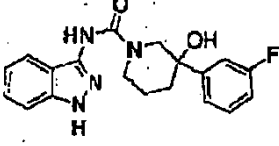
Fórmulas 22

Ejemplo 83		Ejemplo 84	
Ejemplo 85		Ejemplo 86	
Ejemplo 87		Ejemplo 88	
Ejemplo 89		Ejemplo 90	
Ejemplo 91		Ejemplo 92	
Ejemplo 93		Ejemplo 94	
Ejemplo 95		Ejemplo 96	

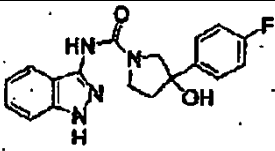
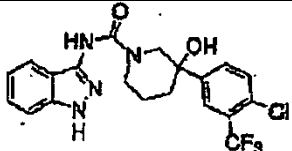
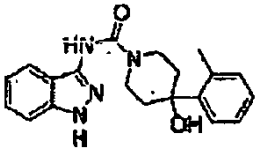
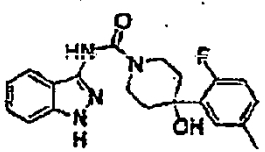
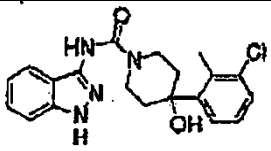
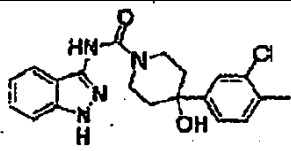
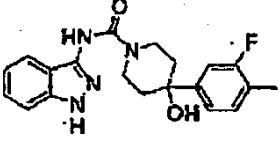
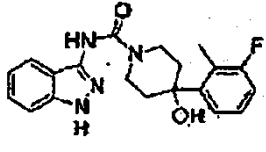
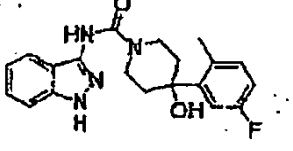
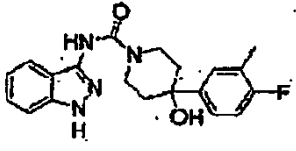
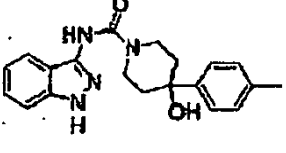
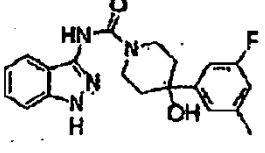
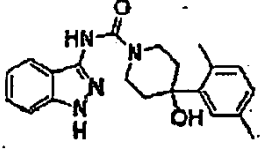
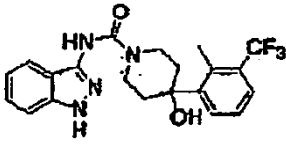
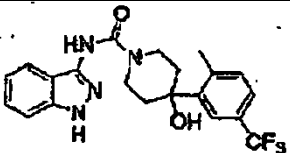
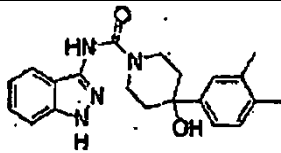
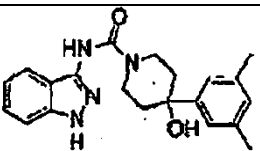
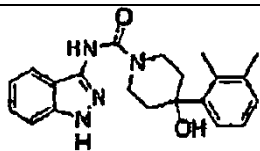
Fórmulas 23

Ejemplo 97		Ejemplo 98	
Ejemplo 99		Ejemplo 100	
Ejemplo 101		Ejemplo 102	
Ejemplo 103		Ejemplo 104	
Ejemplo 105		Ejemplo 106	
Ejemplo 107		Ejemplo 108	
Ejemplo 109		Ejemplo 110	
Ejemplo 111		Ejemplo 112	

Fórmulas 24

Ejemplo 113		Ejemplo 114	
Ejemplo 115		Ejemplo 116	
Ejemplo 117		Ejemplo 118	
Ejemplo 119		Ejemplo 120	
Ejemplo 121		Ejemplo 122	
Ejemplo 123		Ejemplo 124	número que falta
Ejemplo 125		Ejemplo 126	

Fórmulas 25

Ejemplo 127		Ejemplo 128	
Ejemplo 129		Ejemplo 130	
Ejemplo 131		Ejemplo 132	
Ejemplo 133		Ejemplo 134	
Ejemplo 135		Ejemplo 136	
Ejemplo 137		Ejemplo 138	
Ejemplo 139		Ejemplo 140	
Ejemplo 141		Ejemplo 142	
Ejemplo 143		Ejemplo 144	

Ejemplo Experimental Farmacológico 1 Determinación de la actividad inhibidora de producción de MMP-9

5 Se subcultivaron células endoteliales vasculares humanas inmortalizadas HEC3 (proporcionadas por el Profesor Iijima de la Universidad de Nagoya) en medio RPMI1640 (Sigma Ltd.) que contenía suero de ternero fetal al 10 %.

Las células HEC3 (5×10^4 células/pocillo) se sembraron en una placa de 24 pocillos, y se cultivaron en medio

RPMI1640 que contenía suero de ternero fetal al 10 % durante 24 h. Cada pocillo se lavó una vez con medio RPMI1640 sin suero. Después, se añadió medio RPMI1640 (250 µl/pocillo) que contenía suero de ternero fetal 0,05 % a cada pocillo, y las células se cultivaron adicionalmente durante 2 h.

- 5 Se retiró el sobrenadante, y las sustancias de ensayo (compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 1) diluidas en diversas concentraciones se añadieron y se incubaron durante 1 h en medio RPMI1640 que contenía suero 0,05 % y se retiró de nuevo el sobrenadante. Se añadió un medio que contenía una sustancia de ensayo que tenía la misma concentración que en el pretratamiento y PMA (10^{-7} M), que es estimulante, a 250 µl/pocillo, y las células se cultivaron adicionalmente durante 24 h.

- 10 Después de completar el cultivo, se añadieron agua (50 µl) y 25 µl de tampón SDS (Tris-HCl 240 mM (pH 6,8), SDS 8 %, glicerol 40 %) al sobrenadante de cultivo (25 µl), y la mezcla (10 µl) se sometió a electroforesis en un gel de poliacrilamida a 7,5 % que contenía gelatina 0,1 %.

- 15 Después de la electroforesis, el gel se lavó con tampón Tris-HCl (pH 7,5) que contenía Triton X-100 0,5 % (Sigma Ltd.) durante 1 h. El gel se sumergió en un tampón de activación (NaCl 150 mM, Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), CaCl_2 10 mM) a 37 °C durante 18 h para activar MMP-9, y después se tiñó con CBB. La banda de MMP-9 obtenida se convirtió en valores numéricos por un densitómetro (ATTO. Ltd.).

La velocidad inhibidora de producción de MMP-9 por la sustancia de ensayo se calculó por la siguiente ecuación.

Velocidad inhibidora de producción de MMP-9 = $100 - 100 \times \{(\text{valor de adición de sustancia de ensayo} - \text{valor sin estimulación}) / (\text{valor de estimulación de PMA} - \text{valor sin estimulación})\}$

- 20 Se calcularon las velocidades inhibidoras de producción de MMP-9 de la sustancia de ensayo a 10, 2, 0,4 y 0,08 µM y se determinó el valor CI_{50} de cada sustancia de ensayo usando un software de análisis (RegExcel).

Los resultados se muestran en lo siguiente.

Tabla 1

Sustancia de ensayo	CI_{50} (µM)	Sustancia de ensayo	CI_{50} (µM)	Sustancia de ensayo	CI_{50} (µM)
Ej. 1	0,79	Ej. 3	0,93	Ej. 4	0,40
Ej. 6	0,29	Ej. 9	0,34	Ej. 10	0,53
Ej. 12	0,61	Ej. 15	0,45	Ej. 20	0,32
Ej. 21	0,38	Ej. 22	0,33	Ej. 23	0,45
Ej. 24	0,21	Ej. 27	0,94	Ej. 28	0,36
Ej. 29	0,91	Ej. 30	0,30	Ej. 31	0,55
Ej. 33	0,31	Ej. 34	0,43	Ej. 35	0,72
Ej. 36	0,54	Ej. 40	0,84	Ej. 42	0,22
Ej. 43	0,45	Ej. 44	0,45	Ej. 46	0,55
Ej. 47	0,35	Ej. 48	0,77	Ej. 49	0,26
Ej. 50	1,30	Ej. 52	0,32	Ej. 53	0,24
Ej. 55	0,13	Ej. 56	0,23	Ej. 58	0,12
Ej. 59	0,21	Ej. 60	0,13	Ej. 61	0,10
Ej. 62	0,69	Ej. 63	0,36	Ej. 64	0,12
Ej. 65	0,16	Ej. 66	0,63	Ej. 69	0,16
Ej. 70	0,06	Ej. 71	0,14	Ej. 72	0,10
Ej. 73	0,09	Ej. 74	0,15	Ej. 75	0,11
Ej. 76	0,24	Ej. 77	0,05	Ej. 78	0,28

Sustancia de ensayo	Cl ₅₀ (μM)	Sustancia de ensayo	Cl ₅₀ (μM)	Sustancia de ensayo	Cl ₅₀ (μM)
Ej. 79	0,16	Ej. 80	0,25	Ej. 81	0,10
Ej. 82	0,10	Ej. 83	0,42	Ej. 93	0,17
Ej. 94	0,34	Ej. 95	0,51	Ej. 97	0,21
Ej. 98	0,22	Ej. 99	0,61	Ej. 100	0,23
Ej. 103	0,06	Ej. 104	0,01	Ej. 105	0,04
Ej. 106	0,17	Ej. 108	0,67	Ej. 109	0,14
Ej. 112	0,70	Ej. 106	0,46	Ej. 117	0,93
Ej. 123	0,73	Ej. 130	0,62	Ej. 131	0,44
Ej. 132	0,39	Ej. 134	0,68	Ej. 135	0,49
Ej. 136	0,41	Ej. 138	0,10	Ej. 139	0,45
Ej. 140	0,62	Ej. 141	0,32	Ej. 142	0,40
Ej. 143	0,28	Ej. 144	0,65		

A partir de los resultados anteriores, se ha aclarado que los compuestos de los Ejemplos de la presente invención tienen un efecto inhibidor de la producción de MMP-9 y se supone que muestran una acción antiangiogénica superior.

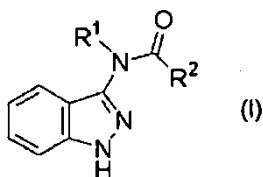
5 Aplicabilidad industrial

Según la presente invención, puede proporcionarse un nuevo compuesto de indazol.

La presente solicitud se basa en una Solicitud de Patente N.º: 2004-35565 presentada en Japón.

REIVINDICACIONES

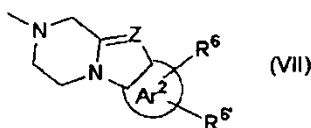
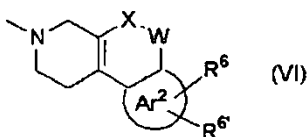
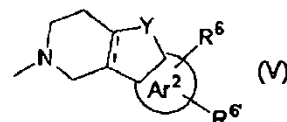
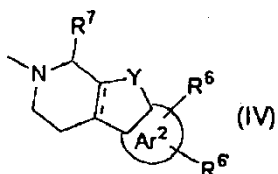
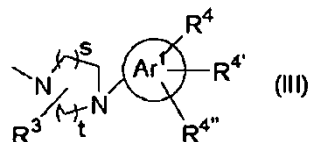
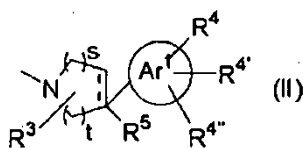
1. Un compuesto de indazol representado por la siguiente fórmula (I):



en donde

5 R^1 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, y

R^2 es cualquiera de la siguiente fórmula (II) a la siguiente fórmula (VII),



en donde

en la fórmula (II),

=====

es un enlace sencillo o un enlace doble,

15 en las fórmulas (II) y (III),

s es un número entero de 1 o 2,

t es un número entero de 1 o 2,

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, un carboxi o un alcocarbonilo,

20 el anillo Ar^1 es un arilo o un anillo heterocíclico aromático, R^4 , $R^{4'}$, $R^{4''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, un carboxi, un alcocarbonilo, un acilo, $-O(C=O)R^{4a}$ (en donde R^{4a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-(C=O)NR^{4a'}R^{4a''}$ (en donde $R^{4a'}$ y $R^{4a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{4a'}$ y $R^{4a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), $-NH(C=O)R^{4a}$ (en donde R^{4a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-SO_2NR^{4a'}R^{4a''}$ (en donde $R^{4a'}$ y $R^{4a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{4a'}$ y $R^{4a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), $-NHSO_2R^{4a}$ (en donde R^{4a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un amino, un alquilamino, $-SR^{4a}$ (en donde R^{4a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-SO_2R^{4a}$ (en donde R^{4a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un ciano o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o

R^4 y $R^{4'}$ se toman juntos para formar un alquilendioxi C_{1-3} , y

R^5 está ausente, o es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, un alcoxicarbonilo, un acilo, $-(C=O)NR^{5a}R^{5a'}$, (en donde R^{5a} y $R^{5a'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-NH(C=O)R^{5a''}$ (en donde $R^{5a''}$ es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un amino, un alquilamino, $-SR^{5a}$ (en donde R^{5a} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido) o un ciano,

en las fórmulas (IV) y (V),

es un enlace sencillo o un enlace doble,

10 Y es un carbonilo, NR^{10} , un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, en donde R^{10} es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un acilo, un alcoxicarbonilo o $-SO_2R^{10a}$ (en donde R^{10a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido),

el anillo Ar^2 es un fenilo o un anillo heterocíclico aromático,

15 R^6 y $R^{6'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, un carboxi, un alcoxicarbonilo, un acilo, $-O(C=O)R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-(C=O)NR^{6a'}R^{6a''}$ (en donde $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), $-NH(C=O)R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-SO_2NR^{6a'}R^{6a''}$ (en donde $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), $-NHSO_2R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un amino, un alquilamino, $-SR^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un ciano, un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o

R^4 y $R^{4'}$ se toman juntos para formar un alquilendioxi C_{1-3} , y

R^7 es un átomo de hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido, en la fórmula (VI),

X y W son cualquiera de $C(=O)$ y O, $C(=O)$ y NR^{11} , y NR^{11} y $C(=O)$,

en donde R^{11} es un átomo de hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido,

30 el anillo Ar^2 es un fenilo o un anillo heterocíclico aromático, y R^6 y $R^{6'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, un carboxi, un alcoxicarbonilo, un acilo, $-O(C=O)R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-(C=O)NR^{6a'}R^{6a''}$ (en donde $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), $-NH(C=O)R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-SO_2NR^{6a'}R^{6a''}$ (en donde $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), $-NHSO_2R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un amino, un alquilamino, $-SR^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un ciano, un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o

R^4 y $R^{4'}$ se toman juntos para formar un alquilendioxi C_{1-3} , y

en la fórmula (VII),

Z es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,

45 el anillo Ar^2 es un fenilo o un anillo heterocíclico aromático, y R^6 y $R^{6'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, un carboxi, un alcoxicarbonilo, un acilo, $-O(C=O)R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-(C=O)NR^{6a'}R^{6a''}$ (en donde $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido), $-NH(C=O)R^{6a}$ (en donde R^{6a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-SO_2NR^{6a'}R^{6a''}$ (en donde $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $R^{6a'}$ y $R^{6a''}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico, no aromático, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido),

-NHSO₂R^{6a} (en donde R^{6a} es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido), un amino, un alquilamino, -SR^{6a} (en donde R^{6a} es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido), un ciano, un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o

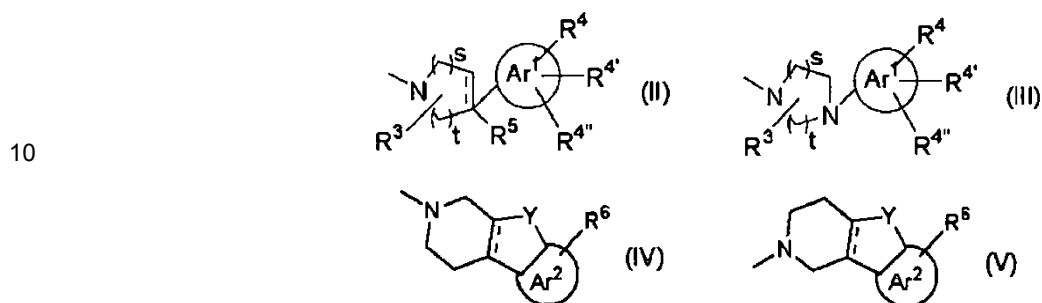
R⁴ y R^{4'} se toman juntos para formar un alquilendioxi C₁₋₃,

- 5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.

2. El compuesto de indazol de la reivindicación 1,

en donde, en la fórmula (I) anteriormente mencionada,

R² es cualquiera de la siguiente fórmula (II) a la siguiente fórmula (V),



en donde

en la fórmula (II),

- 15 es un enlace sencillo o un enlace doble,

en las fórmulas (II) y (III),

s es un número entero de 1 o 2,

t es un número entero de 1 o 2,

- 20 R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un hidroxilo o un alcóxi,

el anillo Ar¹ es un fenilo o un anillo heterocíclico aromático, R⁴, R^{4'} y R^{4''} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alcóxicarbonilo, un hidroxilo, un alcóxi, una sulfonamida, un mercapto, un sulfinilo, un sulfonilo, un amino o un alquilamino, y

- 25 R⁵ está ausente, o es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcóxi, un amino, un alquilamino, un sulfanilo o un ciano, y

en las fórmulas (IV) y (V),

es un enlace sencillo o un enlace doble,

- 30 Y es un carbonilo, NR¹⁰, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, en donde R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un acilo, un alcóxicarbonilo o un sulfonilo,

el anillo Ar² es un fenilo o un anillo heterocíclico aromático,

R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un ciano, un hidroxilo o un alcóxi,

- 35 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.

3. El compuesto de indazol de la reivindicación 1,

en donde,

en la fórmula (I) anteriormente mencionada,

R^1 es un átomo de hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido,

en las formulas (II) y (III) anteriormente mencionadas,

5 s es un número entero de 1,

t es un número entero de 2,

R^3 es un átomo de hidrógeno,

el anillo Ar^1 es un fenilo o un tiofeno,

10 R^4 , $R^{4'}$, $R^{4''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxi, $-SR^{4a}$ (en donde R^{4a} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido) o un ciano, y

R^5 es un hidroxilo o un ciano,

en las formulas (IV) y (V) anteriormente mencionadas,

Y es NR^{10} ,

15 en donde R^{10} es un átomo de hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido,

el anillo Ar^2 es un fenilo, y

R^6 y $R^{6'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un hidroxilo o un alcoxi,

en la fórmula (VI) anteriormente mencionada,

20 X y W son cualquiera de $C(=O)$ y O, $C(=O)$ y NR^{11} , y NR^{11} y $C(=O)$,

en donde R^{11} es un átomo de hidrógeno,

el anillo Ar^2 es un fenilo, y

R^6 y $R^{6'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un alquilo opcionalmente sustituido, y en la fórmula (VII) anteriormente mencionada,

25 el anillo Ar^2 es un fenilo, y

R^6 y $R^{6'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un alquilo opcionalmente sustituido,

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.

30 4. El compuesto de indazol de la reivindicación 1 o 3,

en donde,

en la fórmula (I) anteriormente mencionada,

R^1 es un átomo de hidrógeno,

en las formulas (II) y (III) anteriormente mencionadas,

35 s es un número entero de 1,

t es un número entero de 2,

R^3 es un átomo de hidrógeno,

el anillo Ar^1 es un fenilo,

40 R^4 , $R^{4'}$, $R^{4''}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un alquilo opcionalmente sustituido, y R^5 es un hidroxilo o un ciano, y

en la fórmula (IV) anteriormente mencionada,

Y es NR¹⁰,

en donde R¹⁰ es un átomo de hidrógeno o un metilo,

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.

5. El compuesto de indazol de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

en donde,

en la fórmula (I) anteriormente mencionada,

R¹ es un átomo de hidrógeno, y

en la fórmula (II) anteriormente mencionada,

s es un número entero de 1,

t es un número entero de 2,

R³ es un átomo de hidrógeno,

el anillo Ar¹ es un fenilo,

R⁴, R^{4'}, R^{4''} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un alquilo opcionalmente sustituido, y R⁵ es un hidroxilo,

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.

6. El compuesto de indazol de la reivindicación 1, que se selecciona de

(1) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(3) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico,

(4) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(6) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(9) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(10) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico,

(12) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(15) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(20) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(21) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(22) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(23) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-cloro-3-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(24) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(27) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(28) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxílico,

(29) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cianofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(30) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[3-(metiltio)fenil]-1-piperidincarboxílico,

(31) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-etilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

(33) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,

- (34) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (35) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (36) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (40) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-(2-metoxifenil)-1-piperidincarboxílico,
- 5 (42) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico,
- (43) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-(2-fluorofenil)-1-piperidincarboxílico,
- (44) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-ciano-1-piperidincarboxílico,
- (46) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(5-bromo-2-tienil)-4-ciano-1-piperidincarboxílico,
- (47) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1-piperidincarboxílico,
- 10 (48) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenil)-4-ciano-1-piperidincarboxílico,
- (49) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (50) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (52) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (53) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- 15 (55) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (56) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,3-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (58) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(5-cloro-2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (59) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-metil-2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (60) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- 20 (61) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (62) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (63) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-(dimetilamino)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico,
- (64) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- (65) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 9-metil-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- 25 (66) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 9-(2-metoxietil)-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- (69) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- (70) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- (71) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- (72) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-cloro-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- 30 (73) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- (74) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-hidroxi-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- (75) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-cloro-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- (76) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- (77) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 5-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- 35 (78) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 5-cloro-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- (79) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 8-metil-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico,
- (80) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 3,4-dihidro[1]benzotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico,

- (81) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-metil-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (82) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-cloro-6-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (83) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 7-cloro-6-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (93) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico,
- 5 (94) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico,
- (95) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico,
- (97) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico,
- (98) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazincarboxílico,
- (99) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico,
- 10 (100) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico,
- (103) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 5-oxo-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carboxílico,
- (104) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 5-oxo-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[c]-2,7-naftiridin-3-carboxílico,
- (105) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 3,4-dihidropirazin[1,2-a]benzimidazol-2-carboxílico,
- (106) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 3,4-dihidropirazin[1,2-a]indol-2-carboxílico,
- 15 (108) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 1-[(dimetilamino)metil]-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-carboxílico,
- (109) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[c]-1,7-naftiridin-3-carboxílico,
- (112) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carboxílico,
- (116) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-metoxipiperidin-1-carboxílico,
- (117) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-metilpiperazin-1-carboxílico,
- 20 (123) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-fluoropiperidin-1-carboxílico,
- (130) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (131) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-2-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (132) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-4-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (134) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- 25 (135) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (136) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (138) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (139) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (140) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico,
- 30 (141) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxílico,
- (142) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,4-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- (143) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico, y
- (144) (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(2,3-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico,
- 35 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un hidrato de los mismos, un aducto de agua de los mismos o un solvato de los mismos.
7. El compuesto de indazol de la reivindicación 1, que es (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.

8. El compuesto de indazol de la reivindicación 1, que es (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.
- 5 9. El compuesto de indazol de la reivindicación 1, que es (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.
- 10 10. El compuesto de indazol de la reivindicación 1, que es (1H-indazol-3-il)amida del ácido 1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.
- 10 11. El compuesto de indazol de la reivindicación 1, que es (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazincarboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.
- 15 12. Un agente para uso en la profilaxis y/o el tratamiento de cáncer, que comprende un compuesto de indazol de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto de agua del mismo o un solvato del mismo.