

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 961**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2013 E 13704910 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2817302**

54 Título: **Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida como inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3 beta**

30 Prioridad:

21.02.2012 EP 12156292

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

30.03.2016

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)
Viale Amelia, 70
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**ALISI, MARIA ALESSANDRA;
CAZZOLLA, NICOLA;
DRAGONE, PATRIZIA;
FURLOTTI, GUIDO;
MAUGERI, CATERINA;
OMBRATO, ROSELLA y
MANCINI, FRANCESCA**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 564 961 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida como inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3 beta.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida que actúan como inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3 beta (GSK-3 β) y los compuestos de fórmula (I) para la utilización en el tratamiento de trastornos relacionados con la GSK-3 β , tales como (i) trastornos de resistencia a la insulina; (ii) enfermedades neurodegenerativas; (iii) trastornos del estado de ánimo; (iv) trastornos esquizofrénicos; (v) trastornos cancerosos; (vi) inflamación; (vii) trastornos por abuso de sustancias; (viii) epilepsias; y (ix) dolor neuropático.

Estado de la técnica

15 Las proteína cinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas, que transfieren grupos fosfato de moléculas donantes de alta energía (tales como trifosfato de adenosina, ATP) a sustratos específicos, generalmente proteínas. Tras la fosforilación, el sustrato experimenta un cambio funcional, con lo que las cinasas pueden modular diversas funciones biológicas.

20 En general, las proteína cinasas pueden dividirse en varios grupos, según el sustrato que se fosforila. Por ejemplo, la serina/treonina cinasa fosforila el grupo hidroxilo presente en la cadena lateral del aminoácido serina o treonina.

Las glucógeno sintasa cinasas 3 (GSK-3) son enzimas multifuncionales constitutivamente activas, descubiertas muy recientemente, que pertenecen al grupo de las serina/treonina cinasas.

25 Las GSK-3 humanas están codificadas por dos genes diferentes e independientes, lo que conduce a las proteínas GSK-3 α y GSK-3 β , con pesos moleculares de aproximadamente 51 kDa y 47 kDa, respectivamente. Las dos isoformas comparten secuencias casi idénticas en sus dominios de cinasa, mientras que fuera de éstos sus secuencias difieren sustancialmente (Benedetti *et al*, Neuroscience Letters, 2004, 368, 123-126). La GSK-3 α es una proteína serina cinasa multifuncional y la GSK-3 β es una serina/treonina cinasa.

30 Se ha descubierto que la GSK-3 β está ampliamente expresada en todos los tejidos, con una expresión muy extendida en el cerebro adulto que sugiere un papel fundamental en las rutas de señalización neuronal (Grimes y Jope, Progress in Neurobiology, 2001, 65, 391-426). El interés por las glucógeno sintasa cinasas 3 surge de su papel en diferentes rutas fisiológicas, tales como, por ejemplo, el metabolismo, el ciclo celular, la expresión génica, el desarrollo embrionario, la oncogénesis y la neuroprotección (Geetha *et al*, British Journal Pharmacology, 2009, 156, 885-898).

40 La GSK-3 β fue identificada originalmente por su papel en la regulación de la glucógeno sintasa para la conversión de glucosa en glucógeno (Embi *et al*, Eur J Biochem, 1980, 107, 519-527). La GSK-3 β mostró un alto grado de especificidad para la glucógeno sintasa.

45 La diabetes de tipo 2 fue el primer trastorno patológico con el que se relacionó la GSK-3 β , debido a su regulación negativa de varios aspectos de la ruta de señalización de la insulina. En esta ruta, la proteína cinasa 1 dependiente de la 3-fosfoinositida (PDK-1) activa la PKB, que a su vez inactiva la GSK-3 β . Esta inactivación de la GSK-3 β conduce a la desfosforilación y activación de la glucógeno sintasa, que facilita la síntesis de glucógeno (Cohen *et al*, FEBS Lett., 1997, 410, 3-10). Por otra parte, se espera que los inhibidores selectivos de la GSK-3 β mejoren la señalización de la insulina en el músculo esquelético de rata resistente a la insulina prediabética, lo que hace de la GSK-3 β una diana atractiva para el tratamiento de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético en el estado prediabético (Dokken *et al*, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2005, 288, E1188-E1194).

50 También se descubrió que la GSK-3 β constituye una diana farmacológica potencial en otros estados patológicos debidos a trastornos por resistencia a la insulina, como el síndrome X, la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico (Ring DB *et al*, Diabetes, 2003, 52: 588-595).

55 Se ha descubierto que la GSK-3 β participa en la fosforilación anormal de la proteína tau patológica en la enfermedad de Alzheimer (Hanger *et al*, Neurosci. Lett., 1992, 147, 58-62; Mazanetz y Fischer, Nat. Rev. Drug Discov., 2007, 6, 464-479; Hong y Lee, J. Biol. Chem., 1997, 272, 19.547-19.553). Por otra parte, se ha demostrado que la activación temprana de la GSK-3 β , inducida por la apolipoproteína ApoE4 y el péptido β -amiloides, puede conducir a la apoptosis y a la hiperfosforilación de la proteína tau (Cedazo-Minguez *et al*, Journal of Neurochemistry, 2003, 87, 1.152-1.164). Entre otros aspectos de la enfermedad de Alzheimer, también se ha documentado la importancia de la activación de la GSK-3 β a escala molecular (Hernandez y Avila, FEBS Letters, 2008, 582, 3.848-3.854).

60 Por otra parte, se ha demostrado que la GSK-3 β está implicada en la génesis y el mantenimiento de los cambios neurodegenerativos asociados con la enfermedad de Parkinson (Duka T. *et al*, The FASEB Journal, 2009; 23, 2.820-2.830).

De acuerdo con estas observaciones experimentales, los inhibidores de la GSK-3 β pueden encontrar aplicaciones en el tratamiento de las consecuencias neuropatológicas y los déficits cognitivos y de atención asociados con las taupatías; la enfermedad de Alzheimer; la enfermedad de Parkinson; la enfermedad de Huntington (la implicación de la GSK-3 β en dichos déficits y enfermedades se describe en Meijer L. *et al*, TRENDS Pharm Sci, 2004; 25, 471-480); demencias, como por ejemplo, aunque sin limitarse a las mismas, demencia vascular, demencia postraumática, demencia causada por meningitis y similares; accidente cerebrovascular agudo; lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares; traumatismo cerebral y de la médula espinal; neuropatías periféricas; retinopatías y glaucoma (la implicación de la GSK-3 β en dichas afecciones se describe en el documento WO 2010/109005).

El tratamiento de los trastornos neurodegenerativos medulares, como la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la atrofia muscular espinal y la neurodegeneración por lesión de la médula espinal, también se ha sugerido en varios estudios relacionados con la inhibición de la GSK-3 β , tal como, por ejemplo, en Caldero J. *et al*, "Lithium prevents excitotoxic cell death of motoneurons in organotypic slice cultures of spinal cord", Neuroscience, 17 de febrero de 2010; 165(4):1.353-69, Léger B. *et al*, "Atrogin-1, MuRF1, and FoXO, as well as phosphorylated GSK-3 β and 4E-BP1 are reduced in skeletal muscle of chronic spinal cord-injured patients", Muscle Nerve, julio de 2009; 40(1):69-78, y Galimberti D. *et al*, "GSK3 β genetic variability in patients with Multiple Sclerosis", Neurosci. Lett., 15 de junio de 2011; 497(1):46-8.

Además, la GSK-3 β se ha relacionado con trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares, depresión y esquizofrenia.

La inhibición de la GSK-3 β puede ser una importante diana terapéutica de los estabilizadores del estado de ánimo, y la regulación de la GSK-3 β puede participar en los efectos terapéuticos de otros fármacos utilizados en psiquiatría. La GSK-3 β desregulada en los trastornos del estado de ánimo, el trastorno bipolar, la depresión y la esquizofrenia podría tener múltiples efectos que podrían dificultar la plasticidad neural, tal como la modulación de la arquitectura neuronal, la neurogénesis, la expresión génica y la capacidad de las neuronas para responder a estados de estrés potencialmente letales (Jope y Roh, Curr. Drug Targets, 2006, 7, 1.421-1.434).

El papel de la GSK-3 β en los trastornos del estado de ánimo fue subrayado por el estudio del litio y el valproato (Chen *et al*, J. Neurochem., 1999, 72, 1.327-1.330; Klein y Melton, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 8.455-8.459), siendo ambos inhibidores de la GSK-3 β que se utilizan en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. También existen estudios desde el punto de vista genético que apoyan el papel de la GSK-3 β en la fisiología patológica del trastorno bipolar (Gould, Expert. Opin. Ther. Targets, 2006, 10, 377-392).

Se ha documentado una disminución en los niveles de proteína AKT1 y su fosforilación de la GSK-3 β en la serina 9 en los linfocitos periféricos y el cerebro de los individuos afectados de esquizofrenia. Este hallazgo apoya la hipótesis de que las alteraciones de la señalización AKT1-GSK-3 β contribuyen a la patogénesis de la esquizofrenia (Emamian *et al*, Nat. Genet., 2004, 36, 131-137).

Además, el papel de la GSK-3 β en el cáncer es un fenómeno comúnmente aceptado.

El potencial de algunas moléculas pequeñas que inhiben la GSK-3 β se ha puesto en evidencia para algunos tratamientos específicos del cáncer (Jia Luo, Cancer Letters, 2009, 273, 194-200). La expresión y la activación de la GSK-3 β se asocian con la progresión del cáncer de próstata (Rinnab *et al*, Neoplasia, 2008, 10, 624-633) y la inhibición de la GSK-3 β se ha propuesto también como diana específica para el cáncer de páncreas (Garcea *et al*, Current Cancer Drug Targets, 2007, 7, 209-215) y el cáncer de ovario (Qi Cao *et al*, Cell Research, 2006, 16, 671-677). La inhibición aguda de la GSK-3 β en las células cancerosas del cáncer colorrectal activa la apoptosis dependiente de p53 y antagoniza el crecimiento tumoral (Ghosh *et al*, Clin. Cancer Res. 2005, 11, 4.580-4.588).

La identificación del papel funcional para la GSK-3 β en la leucemia asociada a MLL sugiere que la inhibición de la GSK-3 β puede constituir una terapia prometedora que sea selectiva para las células transformadas dependientes de la sobreexpresión de HOX (Birch *et al*, Cancer Cell, 2010, 17, 529-531).

La GSK-3 β participa en numerosas rutas de señalización inflamatoria, por ejemplo, entre otros, se ha demostrado que la inhibición de la GSK-3 β induce la secreción de la citocina antiinflamatoria IL-10. De acuerdo con este hallazgo, los inhibidores de la GSK-3 β podrían ser útiles para regular la supresión de la inflamación (G. Klamer *et al*, Current Medicinal Chemistry, 2010, 17(26), 2.873-2.281, Wang *et al*, Cytokine, 2010, 53, 130-140).

También se ha demostrado que la inhibición de la GSK-3 β atenúa los comportamientos inducidos por la cocaína en ratones. La administración de cocaína a ratones tratados previamente con un inhibidor de la GSK-3 β ha demostrado que la inhibición farmacológica de la GSK3 reduce las respuestas conductuales agudas a la cocaína y las neuroadaptaciones a largo plazo producidas por el consumo repetido de cocaína (Cocaine-induced hyperactivity and sensitization are dependent on GSK3, Miller JS *et al*, Neuropharmacology, 2009 Jun; 56(8):1.116-23, Epub, 27 de marzo de 2009).

El papel de la GSK-3 β en el desarrollo de varias formas de epilepsia se ha demostrado en diversos estudios, que sugieren que la inhibición de la GSK-3 β podría ser una vía para el tratamiento de la epilepsia (Novel glycogen synthase kinase 3 and ubiquitination pathways in progressive myoclonus epilepsy, Lohi H. *et al*, Hum. Mol. Genet., 15 de septiembre de 2005;14(18):2.727-36, y Hyperphosphorylation and aggregation of Tau in laforin-deficient mice, an animal model for Lafora disease, Puri R. *et al*, J. Biol. Chem., 21 de agosto de 2009;284(34):22.657-63).

La relación entre la inhibición de la GSK-3 β y el tratamiento del dolor neuropático ha sido demostrada por Mazzardo-Martins L. *et al* en "glycogen synthase kinase 3-specific inhibitor AR-A014418 decreases neuropathic pain in mice: evidence for the mechanisms of action", Neuroscience. 13 diciembre de 2012; 226, y Xiaoping Gu *et al.*, "The Role of Akt/GSK3 β Signaling Pathway in Neuropathic Pain in Mice", póster A525, Anesthesiology 13 a 17 de octubre de 2012, 2012 Washington.

En "GSK-3 β : role in therapeutic landscape and development of modulators" (S. Phukan *et al*, British Journal of Pharmacology (2010), 160, 1-19) se desarrolla un análisis de la GSK-3 β , su función, su potencial terapéutico y sus posibles inhibidores.

El documento WO 2004/014864 da a conocer compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida como inhibidores selectivos de las cinasas dependientes de ciclina (CDK). Se supone que dichos compuestos son útiles en el tratamiento del cáncer, a través de un mecanismo mediado por la CDK₂, y de las enfermedades neurodegenerativas, en particular la enfermedad de Alzheimer, a través de un mecanismo mediado por la CDK₅, y como antiviral y antifúngico, a través de un mecanismo mediado por la CDK₇, la CDK₈ y la CDK₉.

Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) son serina/treonina cinasas que se descubrieron, en primer lugar, por su papel en la regulación del ciclo celular. Las CDK también participan en la regulación de la transcripción, el procesamiento del ARNm y la diferenciación de las células nerviosas. Dichas cinasas se activan sólo después de su interacción y unión con subunidades reguladoras, concretamente ciclinas.

Además, los compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida se han descrito también como analgésicos en el tratamiento del dolor crónico y neuropático (véase, por ejemplo, los documentos WO 2004/074275 y WO 2004/101548), y como antagonistas del receptor 5-HT₄, útiles en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso central y trastornos cardiovasculares (véase, por ejemplo, el documento WO 1994/10174).

El documento WO2008/154241 divulga unos derivados de indazol como inhibidor de GSK-3.

Sumario de la invención

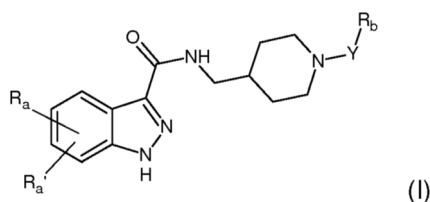
Dado que la GSK-3 β se ha descubierto muy recientemente como diana farmacológica, hay una fuerte necesidad de encontrar compuestos que la inhiban selectivamente.

Sorprendentemente, el presente solicitante ha descubierto nuevos compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida según la fórmula (I) siguiente.

El solicitante ha descubierto asimismo sorprendentemente que dichos nuevos compuestos pueden inhibir la GSK-3 β y tienen una muy alta afinidad por la GSK-3 β en comparación con otras cinasas. Por consiguiente, dichos compuestos son capaces de inhibir selectivamente la GSK-3 β .

Correspondientemente, los compuestos según la presente invención son útiles en el tratamiento de los estados patológicos derivados de la activación descontrolada y/o la sobreexpresión de la GSK-3 β , seleccionados entre el grupo que comprende (i) trastornos de resistencia a la insulina, tales como la diabetes tipo 2, el síndrome X, la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico; (ii) enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y los trastornos neurodegenerativos medulares; (iii) trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y trastornos depresivos; (iv) trastornos esquizofrénicos; (v) trastornos cancerosos, tales como cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y cáncer colorrectal, y leucemia asociada a MLL; (vi) inflamación; (vii) trastornos por abuso de sustancias; (viii) epilepsias; y dolor neuropático (ix).

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida que presentan la siguiente fórmula general (I)



en la que

5 R_a y $R_{a'}$, iguales o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 y alcoxi C_1-C_6 , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, $-NH_2$ y alcoxi C_1-C_3 ; un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene de 3 a 12 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-NR_1R_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR_1$ y $-C(O)NR_1R_2$;

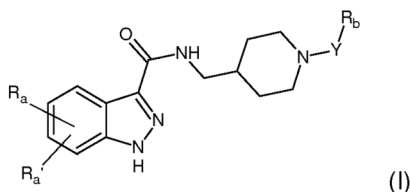
Y es un enlace, un grupo alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, $-NH_2$ y alcoxi C_1-C_3 ;

15 R_b es un grupo alcoxi C_1-C_6 ; $-C(O)OH$; $-C(O)OR_1$; $-NO_2$; $-NHC(O)R_1$;

R_1 y R_2 son, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alquenoilo C_2-C_4 , un grupo alquinilo C_2-C_4 y un grupo fenilo;

20 y sus sales de adición con ácidos y bases orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos que presentan la fórmula general (I) siguiente



en la que

30 R_a y $R_{a'}$, iguales o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 y alcoxi C_1-C_6 , opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-NH_2$ y alcoxi C_1-C_3 ; un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que presenta de 3 a 12 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-NR_1R_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR_1$ y $-C(O)NR_1R_2$;

Y es un enlace, un grupo alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-NH_2$ y alcoxi C_1-C_3 ;

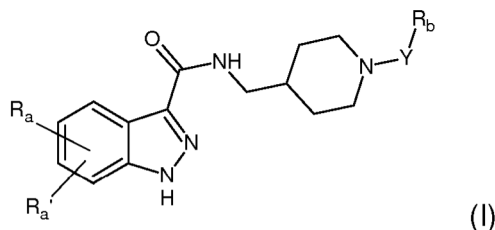
40 R_b es un grupo alcoxi C_1-C_6 ; $-C(O)OH$; $-C(O)OR_1$; $-NO_2$; $-NHC(O)R_1$;

R_1 y R_2 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alquenoilo C_2-C_4 , un grupo alquinilo C_2-C_4 y un grupo fenilo;

45 y sus sales de adición con ácidos y bases orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables;

para su utilización en el tratamiento de una enfermedad derivada de la activación descontrolada y/o la sobreexpresión de la GSK-3 β , seleccionada entre el grupo que comprende (i) trastornos de resistencia a la insulina, tales como la diabetes de tipo 2, el síndrome X, la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico; (ii) enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y los trastornos neurodegenerativos medulares; (iii) trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y trastornos depresivos; (iv) trastornos esquizofrénicos; (v) trastornos cancerosos, tales como cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y cáncer colorrectal, y leucemia asociada a MLL; (vi) inflamación; (vii) trastornos por abuso de sustancias; (viii) epilepsias; y (ix) dolor neuropático.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su utilización en un método de tratamiento de un estado patológico derivado de la activación descontrolada y/o la sobreexpresión de la GSK-3 β , seleccionado entre el grupo que comprende (i) trastornos de resistencia a la insulina, tales como la diabetes de tipo 2, el síndrome X, la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico; (ii) enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y los trastornos neurodegenerativos medulares; (iii) trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y trastornos depresivos; (iv) trastornos esquizofrénicos; (v) trastornos cancerosos, tales como cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y cáncer colorrectal, y leucemia asociada a MLL; (vi) inflamación; (vii) trastornos por abuso de sustancias; y (viii) epilepsias; y (ix) dolor neuropático mediante la administración a un ser humano que la necesite de una cantidad eficaz de una 1H-indazol-3-carboxamida con la siguiente fórmula general (I)



en la que

R_a y R_a'¹, iguales o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, -NH₂ y alcoxi C₁-C₃; un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene de 3 a 12 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NR₁R₂, -C(O)OH, -C(O)OR₁ y -C(O)NR₁R₂;

Y es un enlace, un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, -NH₂ y alcoxi C₁-C₃;

R_b es un grupo alcoxi C₁-C₆; -C(O)OH; -C(O)OR₁; -NO₂; -NHC(O)R₁;

R₁ y R₂ son, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄, un grupo alquino C₂-C₄ y un grupo fenilo;

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

La presente invención también incluye los profármacos de tipo éster, los estereoisómeros y los enantiómeros de los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente.

Descripción detallada de la invención

A lo largo de la presente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, "alquilo C₁₋₆" se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 3-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo y neohexilo.

A lo largo de la presente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, "alquilo C₁₋₄" se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo.

A lo largo de la presente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, "alquilo C₁₋₃" se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 3 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo e isopropilo.

A lo largo de la presente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, "alqueno C₂₋₆" se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados con entre 2 y 6 átomos de carbono y, por lo menos, un doble enlace, tales como etenil(vinilo), 1-propenilo, 2-propenil(alilo), isopropenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

A lo largo de la presente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, "alqueno C₂₋₄" se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados con entre 2 y 4 átomos de carbono y, por lo menos, un doble enlace, tales como etenil(vinilo), 1-propenilo, 2-propenil(alilo), isopropenilo y butenilo.

A lo largo de la presente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, "alquino C₂₋₆" se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados con entre 2 y 6 átomos de carbono y, por lo menos, un triple enlace, tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinil(propargilo), butinilo, pentinilo y hexinilo.

5 A lo largo de la presente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, "alquino C₂₋₄" se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados con entre 2 y 4 átomos de carbono y, por lo menos, un triple enlace, tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinil(propargilo) y butinilo.

10 A lo largo de la presente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, "alcoxi C₁₋₆" se refiere a grupos alcoxi lineales o ramificados con entre 1 y 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, tert-butoxi, n-pentoxi, sec-pentoxi, isopentoxi y n-esiloxi.

15 A lo largo de la presente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, "alcoxi C₁₋₃" se refiere a grupos alcoxi lineales o ramificados con entre 1 y 3 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, los significados de R_a, R_a', R_b e Y de la fórmula (I) anterior se describen a continuación.

20 Preferentemente, R_a y R_a', iguales o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno, seleccionado entre cloro, bromo y yodo; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁₋₆, y un grupo alqueno C₁₋₆, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, -NH₂ y alcoxi C₁₋₃; un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NR₁R₂, -C(O)OH, -C(O)OR y -C(O)NR₁R₂.

25 Más preferentemente, R_a y R_a', iguales o diferentes entre sí, son un átomo de halógeno, seleccionado entre cloro y bromo; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁₋₆; un grupo alcoxi C₁₋₆; o un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NR₁R₂ y -C(O)OH.

30 Ventajosamente, dicho anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene 5 o 6 miembros, se selecciona entre fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 2H-pirano, ciclohexilo, ciclopentilo, piperidina, piperazina.

35 Aún más preferentemente, R_a y R_a', iguales o diferentes entre sí, son un átomo de bromo, un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁₋₃; o un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -NR₁R₂ y -C(O)OH.

40 En una forma de realización preferida, dicho anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene 6 miembros, se selecciona entre fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, 2H-pirano, ciclohexilo, piperidina, piperazina.

45 En una forma de realización aún más preferida, dicho anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene 6 miembros, se selecciona entre fenilo, piridina, pirimidina, 2H-pirano, ciclohexilo.

En una forma de realización todavía más preferida, dicho anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que presenta 5 miembros es seleccionado de entre oxazol e isoxazol.

50 Preferentemente, Y es un enlace, un grupo alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, -NH₂ y alcoxi C₁₋₃.

Más preferentemente, Y es un grupo alquilo C₁₋₆.

55 Aún más preferentemente, Y es un grupo alquilo C₁₋₃.

Preferentemente, R_b es un grupo alcoxi C₁₋₆; -C(O)OH; -C(O)OR, o -NHCOR₁.

Más preferentemente, R_b es un grupo alcoxi C₁₋₆ o -C(O)OH.

60 Todavía más preferentemente, R_b es un grupo alcoxi C₁₋₃ o -C(O)OH.

Preferentemente, R₁ y R₂ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, o un grupo fenilo.

65 Más preferentemente, R₁ y R₂ son, independientemente, un grupo alquilo C₁₋₃.

Aún más preferentemente, R₁ y R₂ son ambos un grupo metilo.

Los compuestos según la presente invención se utilizan preferentemente como sales con ácidos o bases orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables.

5

Preferentemente, los ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre el grupo que comprende ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido para-toluensulfónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico y ácido láctico.

10

Preferentemente, las bases orgánicas farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre el grupo que comprende trometamina, lisina, arginina, glicina, alanina y etanolamina.

Preferentemente, los ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre el grupo que comprende ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico.

15

Preferentemente, las bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre el grupo que comprende hidróxido o carbonato de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sodio, potasio y calcio.

20

La presente invención también incluye los profármacos de tipo éster, estereoisómeros y enantiómeros de los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente.

25

Se contemplan específicamente los profármacos de tipo éster de los compuestos dados a conocer en la presente memoria. Se puede formar un éster a partir de un grupo funcional ácido carboxílico unido a un compuesto con la fórmula (I) anterior por reacción con un alcohol o fenol. Alternativamente, se puede formar un éster a partir de un grupo funcional hidroxilo unido a un compuesto con la fórmula (I) anterior por reacción con un ácido carboxílico o un aminoácido. Aunque no se limita a los mismos, un éster puede ser un éster de alquilo, un éster de arilo o un éster de heteroarilo. El término alquilo tiene el significado generalmente entendido por los expertos en la materia, y se refiere a restos alquilo lineales, ramificados o cíclicos. Son particularmente útiles los ésteres de alquilo C₁₋₆, donde la parte alquilo del éster tiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluidos, aunque sin limitarse a los mismos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, t-butilo, isómeros de pentilo, isómeros de hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y combinaciones de los mismos con 1-6 átomos de carbono.

30

35

Los compuestos de la presente invención según la fórmula (I) anterior pueden utilizarse para el tratamiento de un estado patológico derivado de la activación descontrolada y/o la sobreexpresión de la GSK-3β, seleccionado entre el grupo que comprende (i) trastornos de resistencia a la insulina; (ii) enfermedades neurodegenerativas; (iii) trastornos del estado de ánimo; (iv) trastornos esquizofrénicos; (v) trastornos cancerosos; (vi) inflamación; (vii) trastornos por abuso de sustancias; (viii) epilepsias; y (ix) dolor neuropático.

40

Ventajosamente, los trastornos de resistencia a la insulina son la diabetes de tipo 2, el síndrome X, la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico.

Ventajosamente, las enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas son la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y los trastornos neurodegenerativos medulares.

45

Preferentemente, los trastornos neurodegenerativos medulares son la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la atrofia muscular espinal y la neurodegeneración debida a una lesión de la médula espinal.

Ventajosamente, los trastornos del estado de ánimo son trastornos bipolares y trastornos depresivos.

50

Preferentemente, los trastornos bipolares son el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II, la ciclotimia y el trastorno bipolar no especificado (BD-NOS).

55

Preferentemente, los trastornos depresivos son el trastorno depresivo mayor (MDD), la depresión atípica (AD), la depresión melancólica, la depresión mayor psicótica (PMD), la depresión catatónica, la depresión posparto (PPD), el trastorno afectivo estacional (SAD), la distimia y el trastorno depresivo no especificado (DD-NOS).

60

Ventajosamente, los trastornos esquizofrénicos son la esquizofrenia paranoide, la esquizofrenia de tipo desorganizado, la esquizofrenia catatónica, la esquizofrenia simple, la esquizofrenia residual y la esquizofrenia indiferenciada.

65

Ventajosamente, los trastornos cancerosos son el cáncer de próstata, el cáncer de páncreas, el cáncer de ovario y el cáncer colorrectal, y la leucemia asociada a MLL.

Ventajosamente, los trastornos por abuso de sustancias son trastornos de adicción debidos a psicoestimulantes.

65

Típicamente, los compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida según la fórmula (I) útiles en la presente invención se

administran en forma de composición farmacéutica.

Correspondientemente, otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, por lo menos, un compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente y, por lo menos, un excipiente inerte, farmacéuticamente aceptable.

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

Entre los ejemplos de formas farmacéuticas adecuadas se encuentran comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, gránulos, soluciones y jarabes para su administración oral; soluciones, pomadas y cremas para su administración tópica; parches medicinales para su administración transdérmica; supositorios para su administración rectal y soluciones estériles inyectables.

Otras formas farmacéuticas adecuadas son las que presentan una liberación controlada y las basadas en liposomas para su administración oral, inyectable o transdérmica.

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

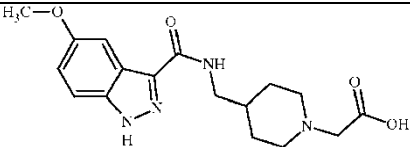
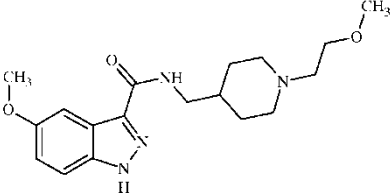
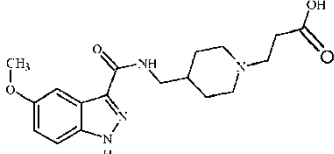
La cantidad de 1H-indazol-3-carboxamida según la fórmula (I) o de su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dentro de un amplio intervalo, dependiendo de factores conocidos, por ejemplo, el tipo de patología, la gravedad de la enfermedad, el peso del paciente, la forma farmacéutica, la vía de administración elegida, el número de administraciones por día y la eficacia del compuesto de 1H-indazol-3-carboxamida según la fórmula (I). Sin embargo, el experto en la materia puede determinar la cantidad óptima de un modo sencillo y rutinario.

Típicamente, la cantidad de compuesto de fórmula (I) o de su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la presente invención es tal que se asegura un nivel de administración comprendido entre 0,0001 mg/kg/día y 100 mg/kg/día. Preferentemente, el nivel de administración está comprendido entre 0,001 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, y aún más preferentemente entre 0,01 mg/kg/día y 10 mg/kg/día.

Las formas farmacéuticas de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden preparar mediante técnicas conocidas por el químico farmacéutico, que comprenden mezclado, granulación, compresión, disolución, esterilización y similares.

Entre los ejemplos no limitativos de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención se encuentran los de la siguiente tabla 1.

Tabla 1

	Nombre IUPAC	Estructura
1	ácido [4-((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]acético	
2	5-metoxi-N-((1-[2-metoxietil]-piperidin-4-il]metil)-1H-indazol-3-carboxamida	
3	ácido [4-((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]propiónico	

	Nombre IUPAC	Estructura
4	N-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil]-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	
5	N-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil]-5-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	
6	5-(2-fluorofenil)-N-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil]-1H-indazol-3-carboxamida	
7	N-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil]-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	
8	5-(2,3-difluorofenil)-N-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil]-1H-indazol-3-carboxamida	
9	N-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-carboxamida	
10	N-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil]-5-(5-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	
11	5-(4-hidroxifenil)-N-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil]-1H-indazol-3-carboxamida	
12	N-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil]-5-(4-metoxifenil)-1H-indazol-3-carboxamida	
13	N-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil]-5-(4-metilfenil)-1H-indazol-3-carboxamida	

	Nombre IUPAC	Estructura
14	N-([1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	
15	N-([1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	
16	N-([1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil)-5-(2-metilfenil)-1H-indazol-3-carboxamida	
17	ácido 4-[3-([1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil)carbamoi]-1H-indazol-5-il]benzoico	
18	5-(2-etoxi-4,5-difluorofenil)-N-([1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil)-1H-indazol-3-carboxamida	
19	5-bromo-N-([1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil)-1H-indazol-3-carboxamida	

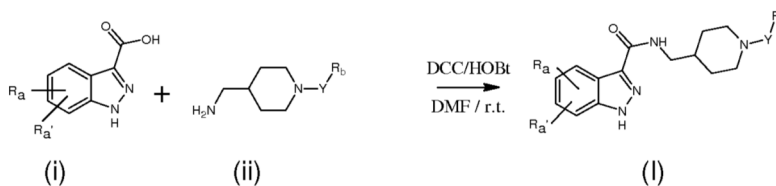
Parte experimental

5 Espectroscopia de ¹H-RMN: patrón interno = tetrametilsilano; DMSO-d₆ = dimetilsulfóxido deuterado; (s) = singlete; (d) = doblete; (t) = triplete; (br) = ancho; (dd) = doble doblete; (dt) = doble triplete; (ddd) = doble doble doblete; (dtd) = doble triplete de dobletes; (m) = multiplete; J = constante de acoplamiento; δ = desplazamiento químico (en ppm).

Preparación de compuestos de fórmula (I)

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por los siguientes métodos A a D.

Método A



20 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 7,40 g, 54,8 mmol) y N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC, 11 g, 53,3 mmol) a una solución de un ácido 1H-indazol-3-carboxílico sustituido adecuado (compuesto i, 12 g, 49,8 mmol) en DMF (200 ml) a 0°C. Tras 1 hora, se añadió una solución de una [piperidin-4-il]metanamina sustituida en 1 adecuada (compuesto ii, 10 g, 58,1 mmol) en DMF (100 ml) a la misma temperatura. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y a continuación se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con AcOEt y el sólido se eliminó por filtración. La solución se extrajo tres veces con ácido clorhídrico

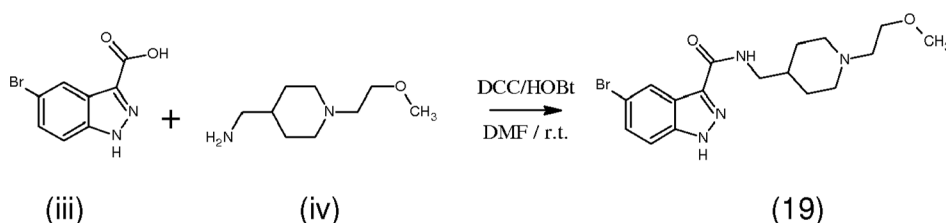
(HCl) 2 N. El pH de la fase ácida se aumentó (hasta aproximadamente 13) con NaOH 5 N y la solución se extrajo tres veces con diclorometano (DCM). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro.

El disolvente se filtró, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó adecuadamente.

5

Por ejemplo, el compuesto (19) puede ser preparado según el método A como se describe a continuación.

Compuesto (19)



10

Se añaden 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 7,40 g, 54,8 mmoles) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DDC, 11 g, 53,3 mmoles) a una solución de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (compuesto iii, 12 g, 49,8 mmoles) en DMF (200 ml) a 0°C. Tras 1 hora, se añade una solución de 1-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metanamina (compuesto iv, 10 g, 58,1 mmoles) en DMF (100 ml) a la misma temperatura. La mezcla se agita a 0°C durante 2 horas a continuación se deja que alcance la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluye con AcOEt a continuación se elimina el sólido por filtración. La disolución se extrae tres veces con 2N HCl. El pH de la fase ácida se aumenta (aproximadamente 13) con 5N NaOH y la disolución se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro.

15

20

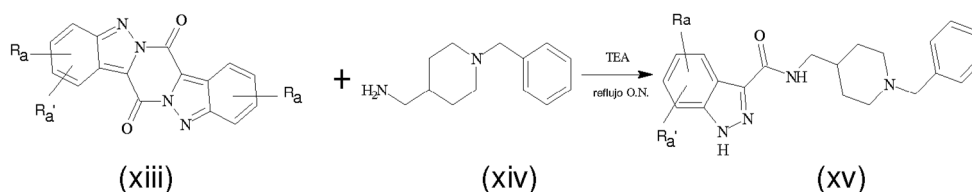
El disolvente se filtra, evapora bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂, CHCl₃/MeOH = 85/15).

El compuesto (19) así obtenido se purificó tal como se describe en la tabla 2, obteniendo 9,5 g de sólido.

25

Método B

Primera etapa



30

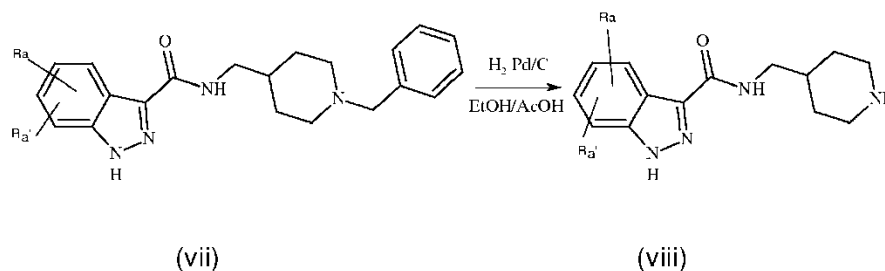
A una suspensión de un compuesto adecuado (v) (2,13 g; 0,0061 mol) en tolueno (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)metanamina (compuesto vi; 2,52 g; 0,012 mol), preparada tal como se describe en el documento WO 94/10174, y trietilamina (TEA; 3,2 ml; 0,023 mol) en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas y después se filtró. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se recogió con acetato de etilo. La fase orgánica se transfirió a un embudo separado, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y agua, se separó y se secó sobre Na₂SO₄.

35

El producto obtenido (vii) se cristalizó adecuadamente.

40

Segunda etapa:

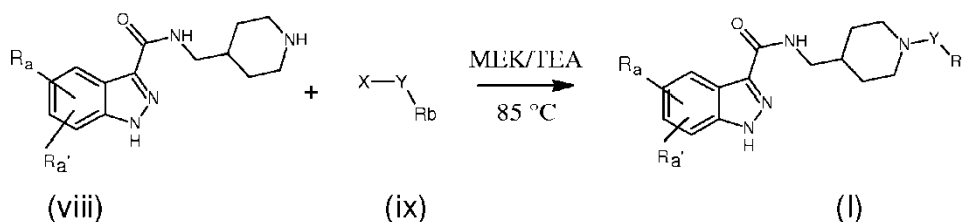


Una solución de una N-[(1-bencilpiperidin-4-il)metil]-1H-indazol-3-carboxamida adecuada (compuesto vii; 0,506 g; 1,34 mmol) en etanol absoluto (8 ml) y ácido acético glacial (0,8 ml) se hidrogenó en un sistema de flujo continuo de microrreactor (H-Cube), utilizando CartCart Pd/C 10% como cartucho. Los parámetros esenciales del H-Cube se establecieron de la siguiente manera: temperatura 80°C; presión 10 bar; caudal 1 ml/minuto.

Después de tres horas, la solución se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se transfirió a un embudo de separación. A continuación, la fase acuosa se lavó con acetato de etilo, se volvió básica con NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida.

El sólido obtenido se secó en una estufa al vacío, obteniéndose 0,27 g de la N-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida sustituida deseada (viii), que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

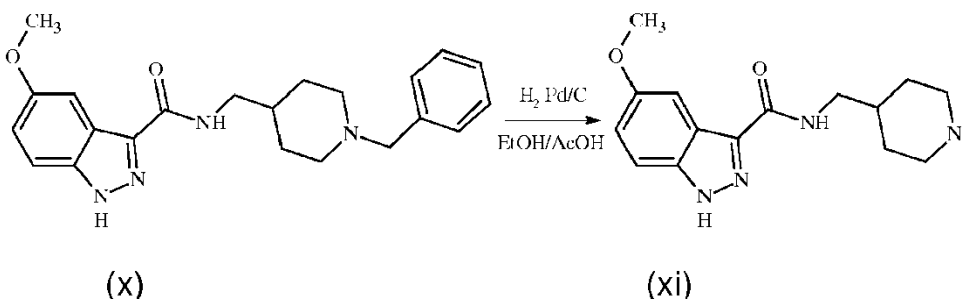
Tercera etapa:



A una solución de compuesto (viii) (0,75 mmol; 215 mg) en metiletilcetona (MEK; 9 ml) agitada a 85°C, se le añadieron gota a gota el compuesto halogenado adecuado (ix; 1,05 eq) y trietilamina (TEA; 210 µl; 2 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas, a continuación se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NH₄Cl y agua. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄.

El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el producto (I) se purificó tal como se describe en la tabla 2.

Por ejemplo, el compuesto (2) puede prepararse según el método B como se describe a continuación:



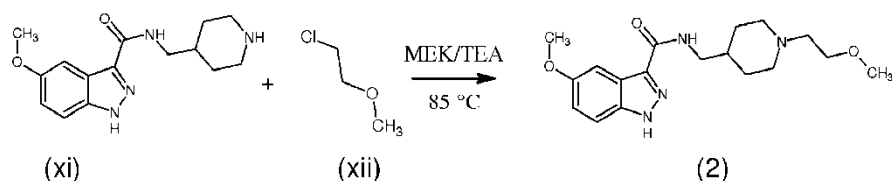
Es hidrogenada una solución de N-[(1-bencilpiperidina-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida (compuesto x; 0,506 g; 1,34 mmol) en etanol absoluto (8 ml) y ácido acético glacial (0,8 ml) en un sistema de flujo continuo de microrreactor (H-cube) utilizando CartCart Pd/C al 10% como cartucho. Los parámetros clave de H-cube se establecen de la manera siguiente: temperatura 80°C; presión 10 bar; flujo 1 ml/minuto.

Tras tres horas, se concentra la solución mediante presión reducida, se diluye con agua y se transfiere en un embudo de separación. La fase acuosa se lava a continuación con acetato de etilo, realizado alcalino con 1 N NaOH y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogen, secan sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente mediante evaporación bajo presión reducida.

El sólido así obtenido se seca en una estufa al vacío para proporcionar 0,27 de la 5-metoxi-N-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida (xi) deseada, que se utiliza sin ninguna purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,43 (br. s., 1H), 8,27 (t, J = 6,13 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,55, 8,96 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 2,47, 9,06 Hz, 1H), 6,81 (br. s., 1H), 3,81 (s, 3H), 3,19 (t, J = 6,22 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 5,12 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,85 (d, J = 11,34 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 6,77 Hz, 2H), 1,91 (t, J = 10,61 Hz, 2H), 1,45 - 1,72 (m, 3H), 1,04 - 1,34 (m, 2H).

[M.M.+H⁺] calculado 289,1665; [M.M.+H⁺] descubierto 289,1648.

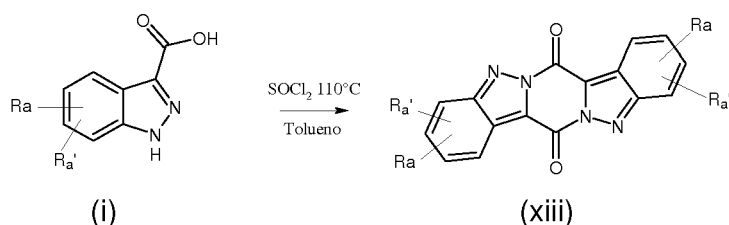


Se añaden por goteo 1-cloro-2-metoxi-etano (xii; 1,05 Eq) y trietilamina (TEA; 210 μ l; 2 Eq) a una solución de (xi) (0,75 mmol; 215 mg) en metil-etil-cetona (MEK; 9 ml) agitada a 85°C. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 8 horas, se enfría y diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución de NH₄Cl saturada y agua. La fase orgánica se separa y se seca sobre Na₂SO₄.

Se elimina el disolvente evaporando bajo una presión reducida, y el compuesto (2) es purificado como se describe a continuación en la tabla 2.

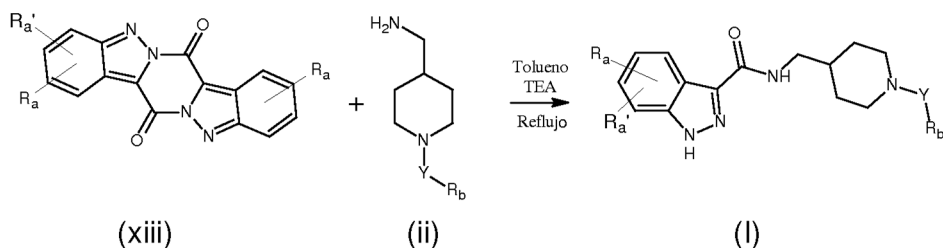
Método C

Primera etapa:



Se añadió cloruro de tionilo (SOCl₂; 9,3 ml; 0,128 mol) a una suspensión de un ácido 1H-indazol-3-carboxílico sustituido adecuado (compuesto i; 2,36 g; 0,0123 mol) en tolueno (77 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se recogió dos veces en tolueno, obteniéndose 2,13 g del producto deseado (xiii) 7H,14H-pirazino[1,2-b:4,5-b']di-indazol-7,14-diona sustituido en 2,10.

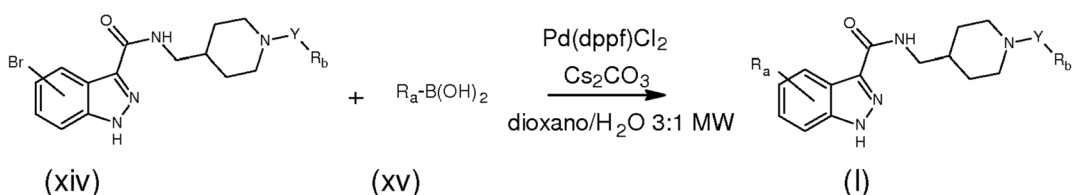
Segunda etapa:



A una suspensión de (xiii) (5,2 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadió gota a gota una solución de la amina adecuada (ii; 2,1 eq) y trietilamina (TEA; 3,6 eq; 2,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas, después se enfrió y se agitó en HCl 2 N (20 ml) durante 8 horas. La suspensión se transfirió en un embudo de separación y la fase acuosa se separó y se basificó con NaOH 1 N.

El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el producto (I) se purificó tal como se describe a continuación.

Método D



Una solución de producto (xiv), un ácido arilborónico adecuadamente sustituido (compuesto xv),

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloro-paladio (II) [Pd(dppf)Cl₂], carbonato de cesio en 1,4-dioxano y agua (relación 3:1) se sometió a irradiación con microondas.

El programa se estableció de la siguiente manera:

- 5
- 3'; T₁ = 160°C, T₂ = 130°C; potencia máx. 300 W
 - 45'; T₁ = 160°C, T₂ = 130°C; potencia máx. 300 W
 - 5'; T₁ = 20°C, T₂ = 15°C.

10 Tras un ciclo de irradiación con microondas, los disolventes se eliminaron por evaporación a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con una solución de cloroformo y metanol en una proporción de 2:1 y se filtró.

Los productos (I) obtenidos de este modo se purificaron tal como se describe a continuación.

15 Métodos de purificación

Los compuestos de fórmula (I), obtenidos de acuerdo con uno de los procedimientos divulgados anteriormente A a D, se pueden purificar con una de las siguientes técnicas (a) - (c).

20 (a) Cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice.

La cromatografía en columna rápida se llevó a cabo con un sistema Biotage Flash Master Personal sobre cartucho de sílice 20-45 µm o un sistema de cromatografía en columna rápida Grace Reveleris con cartucho de sílice 40 µm.

25 Caudal = 60 ml/min.

Los disolventes utilizados como eluyentes son el metanol y el cloroformo.

30 (b) Cristalización

Se utilizó un disolvente de cristalización diferente en función del compuesto que se pretendía purificar. Los disolventes se muestran en la siguiente tabla 2.

35 (c) Sistema de preparación LC/MS.

El sistema LC/MS estaba formado por un gestor de muestras Waters 2767, un detector dual de absorbancia λ Waters 2478 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo único Waters Micromass ZQ con una fuente de ionización por electroespray (ESI). La columna utilizada fue una X-Bridge Prep C18 de 5 µm con precolumna de 19 x 10 mm (Waters). La recogida de fracciones estaba disponible a través del software MassLynx™ v. 4.1. La longitud de onda de detección se fijó en 230 nm y la temperatura a 25°C.

40 La muestra se disolvió (50 mg/ml) en DMSO/CH₃CN en una proporción 1:1. La fase móvil era:

45 canal A = CH₃CN + ácido fórmico al 0,1% (eluyente A)

canal B = H₂O + ácido fórmico al 0,1% (eluyente B)

caudal = 40 ml/min

50 gradiente = porcentajes mínimo y máximo de eluyente A alcanzados en 15 minutos son representados en la tabla 2 siguiente.

La siguiente tabla 2 muestra la preparación y el método de purificación para cada compuesto de fórmula (I), indicados en la tabla 1, y la masa monoisotópica para cada compuesto.

55

Tabla 2

Nº	Método de preparación	Método de purificación	Parámetros o disolvente utilizado para la purificación	MM experimental [M+H ⁺]	MM teórico [M+H ⁺]
1	B	(b)	AcOEt	347.1677	347.1729
2	B	(b)	EtOH/AcOEt	347.2080	347.2083
3	B	(b)	EtOH abs/AcOEt	361.1856	361.1876
4	D	(c)	2-40	394.2241	394.2238
5	D	(c)	2-40	424.2350	424.2343
6	D	(c)	10-45	411.2196	411.2191

ES 2 564 961 T3

N°	Método de preparación	Método de purificación	Parámetros o disolvente utilizado para la purificación	MM experimental [M+H ⁺]	MM teórico [M+H ⁺]
7	D	(c)	2-27	408.2397	408.2394
8	D	(c)	15-50	429.2105	429.2097
9	D	(c)	10-45	393.2290	393.2285
10	D	(c)	10-45	424.2350	424.2343
11	D	(c)	10-34	409.2247	409.2234
12	D	(c)	15-43	423.2400	423.2391
13	D	(c)	20-55	407.2449	407.2442
14	D	(c)	10-34	424.2340	424.2343
15	D	(c)	10-34	424.2343	424.2343
16	D	(c)	20-55	407.2453	407.2447
17	D	(c)	10-34	437.2190	437.2189
18	D	(c)	20-55	473.2360	473.2364
19	A	(c)	THF/H ₂ O	395.1064	395.1077

MM: masa monoisotópica

AcOEt: acetato de etilo

EtOH: etanol

5 EtOH abs: etanol absoluto

THF: tetrahidrofurano

H₂O: agua

Tabla 3

10

N°	Picos de ¹ H RMN
1	DMSO-d ₆ ; δ 13.95 (br. s., 2H), 8.24 (t, J = 6.06 Hz, 1H), 7.38 - 7.62 (m, 2H), 6.86 - 7.13 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.18 (t, J = 6.16 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 11.10 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 1.99 (t, J = 10.90 Hz, 2H), 1.45 - 1.66 (m, 3H), 1.11 - 1.35 (m, 2H)
2	DMSO-d ₆ ; δ 13.41 (br. s., 1H), 8.25 (t, J = 6.07 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.50 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.50, 9.05 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.41 (t, J = 5.97 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.19 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 11.56 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 5.97 Hz, 2H), 1.79 - 2.06 (m, 2H), 1.48 - 1.73 (m, 3H), 0.99 - 1.39 (m, 2H)
3	DMSO-d ₆ ; δ 8.24 (t, J=6.04 Hz, 1H), 7.46-7.61 (m, 2H), 7.03 (dd, J=2.60, 8.70 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.18 (t, J=6.31 Hz, 2H), 2.83 (d, J=11.25 Hz, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 2H), 1.78-1.94 (m, 2H), 1.49-1.68 (m, 3H), 1.12-1.29 (m, 2H)
4	DMSO-d ₆ ; δ 13.71 (br. s., 1H), 8.90 (dd, J=0.82, 2.47 Hz, 1H), 8.58 (dd, J=1.56, 4.67 Hz, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H), 8.40 (t, J=6.00 Hz, 1H), 8.09 (ddd, J=1.65, 2.42, 8.00 Hz, 1H), 7.70-7.81 (m, 2H), 7.51 (ddd, J=0.82, 4.76, 7.96 Hz, 1H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, J=5.90, 5.90 Hz, 5H), 2.84 (d, J=11.53 Hz, 2H), 2.43 (t, J=6.04 Hz, 2H), 1.82-1.99 (m, 2H), 1.47-1.74 (m, 3H), 1.09-1.29 (m, 2H)
5	DMSO-d ₆ ; δ 13.66 (br. s., 1H), 8.47 (d, J=5.85 Hz, 1H), 8.33-8.42 (m, 2H), 8.24 (dd, J=0.91, 1.65 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=0.91, 8.60 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=1.65, 8.60 Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.67 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.38-3.45 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 5H), 2.88 (d, J=11.34 Hz, 2H), 2.48 (t, J=6.00 Hz, 2H), 1.98 (t, J=10.89 Hz, 2H), 1.47-1.73 (m, 3H), 1.09-1.31 (m, 2H)
6	DMSO-d ₆ ; δ 13.55 (s, 1H), 8.25-8.40 (m, 2H), 7.70 (dd, J=0.73, 8.78 Hz, 1H), 7.50-7.63 (m, 2H), 7.38-7.49 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 3.40 (t, J=5.95 Hz, 2H), 3.12-3.25 (m, J=6.60 Hz, 5H), 2.84 (d, J=11.34 Hz, 2H), 2.42 (t, J=6.04 Hz, 2H), 1.82-1.99 (m, 2H), 1.46-1.72 (m, 3H), 1.06-1.28 (m, 2H)
7	DMSO-d ₆ ; δ 13.68 (br. s., 1H), 8.77 (d, J=1.83 Hz, 1H), 8.32-8.43 (m, 2H), 7.98 (dd, J=2.47, 7.96 Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.28 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.05 Hz, 1H), 3.41 (t, J=5.95 Hz, 2H), 3.23 (s, 5H), 2.85 (d, J=11.34 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (t, J=5.95 Hz, 2H), 1.79-2.01 (m, 2H), 1.44-1.74 (m, 3H), 1.07-1.33 (m, 2H)
8	DMSO-d ₆ ; δ 13.09 (s, 1H), 8.23-8.42 (m, 2H), 7.72 (dd, J=0.82, 8.69 Hz, 1H), 7.55 (td, J=1.76, 8.74 Hz, 1H), 7.24-7.49 (m, 3H), 3.40 (t, J=6.04 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (d, J=6.40 Hz, 2H), 2.84 (d, J=11.53 Hz, 2H), 2.42 (t, J=5.95 Hz, 2H), 1.82-2.02 (m, 2H), 1.41-1.71 (m, 3H), 1.06-1.31 (m, 2H)
9	DMSO-d ₆ ; δ 13.65 (br. s., 1H), 8.40 (t, J=1.28 Hz, 1H), 8.36 (t, J=6.13 Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 4H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 1H), 3.40 (t, J=6.04 Hz, 2H), 3.12-3.27 (m, J=6.00, 6.00 Hz, 5H), 2.84 (d, J=11.34 Hz, 2H), 2.42 (t, J=6.04 Hz, 2H), 1.83-1.97 (m, 2H), 1.49-1.71 (m, 3H), 1.09-1.31 (m, 2H)
10	DMSO-d ₆ ; δ 13.71 (br. s., 1H), 8.49 (d, J=1.65 Hz, 1H), 8.43 (dd, J=0.91, 1.65 Hz, 1H), 8.40 (t, J=6.13 Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.74 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=1.60, 8.70 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=0.90, 8.70 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=1.83, 2.74 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.40 (t, J=6.04 Hz, 2H), 3.10-3.26 (m, 5H), 2.84 (d, J=11.53 Hz, 2H), 2.43 (t, J=5.95 Hz, 2H), 1.82-2.00 (m, 2H), 1.44-1.73 (m, 3H), 1.05-1.31 (m, 2H)
11	DMSO-d ₆ ; δ 13.53 (br. s., 1H), 9.52 (br. s., 1H), 8.32 (t, J=6.13 Hz, 1H), 8.29 (t, J=1.28 Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.28 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.78 Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.60 Hz, 2H), 3.40 (t, J=5.95 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.15-3.21 (m, 2H), 2.84 (d, J=11.53 Hz, 2H), 2.42 (t, J=5.95 Hz, 2H), 1.91 (t, J=10.61 Hz, 2H), 1.43-1.72 (m, 3H), 1.03-1.33 (m, 2H)

Nº	Picos de ¹ H RMN
12	DMSO-d6; δ 13.20 (s, 1H), 8.18-8.40 (m, 2H), 7.49-7.73 (m, 4H), 6.88-7.10 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.40 (t, J=5.95 Hz, 2H), 3.22 (s, 5H), 2.84 (d, J=11.34 Hz, 2H), 2.42 (t, J=5.95 Hz, 2H), 1.79-2.01 (m, 2H), 1.43-1.74 (m, 3H), 1.09- 1.29 (m, 2H)
13	DMSO-d6; δ 13.62 (br. s., 1H), 8.29-8.41 (m, 2H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.05 Hz, 2H), 7.29 (d, J=7.87 Hz, 2H), 3.40 (t, J=5.95 Hz, 2H), 3.22 (s, 5H), 2.84 (d, J=11.34 Hz, 2H), 2.42 (t, J=5.95 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.80- 2.02 (m, 2H), 1.43-1.70 (m, 3H), 1.05-1.31 (m, 2H)
14	DMSO-d6; δ 8.24-8.38 (m, 2H), 8.18 (dd, J=1.83, 4.94 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=1.83, 7.32 Hz, 1H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.46-7.58 (m, 1H), 7.11 (dd, J=4.94, 7.14 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.40 (t, J=5.95 Hz, 2H), 3.22 (s, 5H), 2.84 (d, J=11.53 Hz, 2H), 2.42 (t, J=6.04 Hz, 2H), 1.82-1.97 (m, 2H), 1.47- 1.72 (m, 3H), 1.06-1.29 (m, 2H)
15	DMSO-d6; δ 13.36 (s, 1H), 8.47 (dd, J=0.73, 2.56 Hz, 1H), 8.26-8.37 (m, 2H), 8.01 (dd, J=2.60, 8.60 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=1.00, 8.80 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=1.80, 8.80 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=0.73, 8.60 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.40 (t, J=6.04 Hz, 2H), 3.22 (s, 5H), 2.84 (d, J=11.34 Hz, 2H), 2.42 (t, J=6.04 Hz, 2H), 1.80-2.01 (m, 2H), 1.47-1.74 (m, 3H), 1.02-1.35 (m, 2H)
16	DMSO-d6; δ 13.59 (s, 1H), 8.34 (t, J=6.13 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=1.56, 0.82 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=0.73, 8.60 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=1.65, 8.60 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 1H), 3.40 (t, J=5.95 Hz, 2H), 3.22 (s, 5H), 2.84 (d, J=11.53 Hz, 2H), 2.42 (t, J=6.04 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.90 (t, J=10.61 Hz, 2H), 1.50-1.70 (m, 3H), 1.10-1.30 (m, 2H)
17	DMSO-d6; δ 13.72 (br.s, 1H), 8.49-8.29 (m, 1H), 8.33 (t, J=6.04 Hz, 1H), 7.83-8.03 (m, 2H), 7.78-7.62 (m, 2H), 7.51-7.61 (m, 2H), 3.41 (t, J=6.04 Hz, 2H), 3.22 (s, 5H), 2.84 (d, J=11.34 Hz, 2H), 2.43 (t, J=5.95 Hz, 2H), 1.91 (t, J=10.70 Hz, 2H), 1.71-1.53 (m, 3H), 1.31-1.11 (m, 2H)
18	DMSO-d6; δ 13.56 (s, 1H), 8.36-8.16 (m, 2H), 7.72-7.52 (m, 1H), 7.50 (dd, J=8.78, 1.65 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.53, 9.33 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=12.99, 7.14 Hz, 1H), 4.05 (q, J=6.95 Hz, 2H), 3.40 (t, J=5.95 Hz, 2H), 3.29-3.09 (m, 5H), 2.83 (d, J=11.34 Hz, 2H), 2.42 (t, J=5.95 Hz, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 3H), 1.24 (s, 5H)
19	DMSO-d6; δ 13.74 (br. s., 1H), 8.42 (t, J=6.07 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=1.83, 0.67 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.70, 0.70 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.70, 1.70 Hz, 1H), 3.41 (t, J=5.97 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.13-3.21 (m, 2H), 2.78-2.94 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 2H), 1.82-2.09 (m, 2H), 1.39-1.77 (m, 3H), 1.08-1.30 (m, 2H)

DMSO: dimetilsulfóxido

Los compuestos 20 a 44 se prepararon tal como se describe a continuación.

5

Síntesis del compuesto 20- [4-((5-bromo-6-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]acetato de etilo

20a) [4-(aminometil)piperidin-1-il]acetato de etilo

10

A una solución agitada de N-[fenilmetilideno]-1-(piperidin-4-il)metanamina (22 g, 0,109 moles preparados como se describe en el documento WO2004/101548) en etanol absoluto (150 ml), se le añadieron bromoacetato de etilo (12 ml, 0,109 moles) y carbonato potásico (33 g, 0,24 moles). La solución es calentada hasta reflujo durante 8 horas, a continuación es calentada y concentrada por evaporación del disolvente bajo una presión reducida. La mezcla de reacción es diluida con 3N HCl (150 ml) y es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución ácida es lavada a continuación con acetato de etilo y convertida en alcalina añadiendo Na₂CO₃. La fase acuosa es extraída con tres partes de diclorometano, que se reúnen y secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina mediante evaporación bajo una presión reducida y el producto resultante etil [4-(aminometil)piperidin-1-il]acetato 20a es utilizado tal cual sin ninguna purificación adicional.

15

20

MS: 201 m/z (M+H+).

Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 2,43 g, 14,2 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 2,93 g, 14,2 mmol) a una solución de ácido 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico (3,5 g, 12,9 mmol) en DMF (40 ml) a 0°C. Tras 1 hora, se añadió una solución del compuesto 20a (2,6 g, 12,9 mmol) en DMF (25 ml) a la misma temperatura. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y a continuación se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con AcOEt y el sólido se eliminó por filtración. La solución se extrajo tres veces con ácido clorhídrico (HCl) 2 N. El pH de la fase ácida se aumentó (hasta aproximadamente 13) con NaOH 5 N y la solución se extrajo tres veces con diclorometano (DCM). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se filtró y se evaporó a presión reducida, obteniéndose 1,6 g (3,5 mmoles, rendimiento de 27%) de 4-((5-bromo-6-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino]metil]piperidin-1-il] acetato de etilo (compuesto 20).

25

30

¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ = 13.46 (br. s., 1H), 8.35 (t, J=6.2 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.07 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.16 (s, 4H), 2.81 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 1.70 - 1.44 (m, 3H), 1.31 - 1.04 (m, 5H)

35

MS: 453 m/z (M+H)⁺.

Síntesis del compuesto 21- Ácido {4-[[[6-metoxi-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il}-acético hidrato formiato

Una solución del compuesto 20 (200 mg, 0,44 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (217 mg, 1,77 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloro-paladio (II) [Pd(dppf)Cl₂] (81 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (575 mg, 1,76 mmol) en 1,4-dioxano y agua (relación 3:1,8 ml) se sometió a irradiación con microondas del siguiente modo:

Período = 3'; T₁ = 160°C, T₂ = 130°C; potencia máx. 300 W

Período = 45'; T₁ = 160°C, T₂ = 130°C; potencia máx. 300 W

Período = 5'; T₁ = 20°C, T₂ = 15°C.

Tras un ciclo de irradiación con microondas, los disolventes se eliminaron por evaporación a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con una solución de metanol (20 ml), se filtró sobre Celite y se secó al vacío. El producto bruto se filtró sobre un cartucho de sílice y se lavó con cloroformo y metanol en una relación 1:1. El sólido resultante se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (canal A = CH₃CN + ácido fórmico al 0,1%; canal B = H₂O + ácido fórmico al 0,1%: caudal = 40 ml/min; gradiente = 2% - 40% de eluyente A en 15 minutos), obteniéndose ácido {4-[[[6-metoxi-5-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il}-acético formiato hidrato (67 mg, rendimiento del 36%).

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 13.44 (br. s., 1H), 8.66 (dd, J=0.9, 2.4 Hz, 1 H), 8.54 (dd, J=1.8, 4.8 Hz, 1 H), 8.42 (t, J=6.2 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.91 - 7.85 (m, 1 H), 7.45 (ddd, J=0.9, 4.8, 7.8 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 3.86 (s, 3H), 3.41 (br. s., 1 H), 3.30 - 3.00 (m, 6H), 2.54 (s, 2H), 1.73 (d, J=11.0 Hz, 3H), 1.52 - 1.28 (m, 2H)

MS: 424 m/z (M+H)⁺.

Síntesis del compuesto 22- Ácido {4-[[[6-metoxi-5-(5-metoxi piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il}-acético hidrato

Se prepara ácido {4-[[[6-metoxi-5-(metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il}-acético hidrato 22 según el procedimiento descrito para el compuesto 21, partiendo de ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico y utilizando los parámetros de HPLC preparativa siguientes: canal A= CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico; canal B= H₂O + 0,1% de ácido fórmico: flujo= 40 ml/min; gradiente 10% - 45% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento: 33 mg, 17%.

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 13.46 (br. s., 1H), 8.42 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 8.26 (dd, J=2.0, 6.8 Hz, 2H), 8.02 (s, 1 H), 7.43 (dd, J=1.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.98 (br. s., 1 H), 3.30 - 3.01 (m, 6H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 1.73 (d, J=10.6 Hz, 3H), 1.40 (q, J=11.6 Hz, 2H)

MS: 454 m/z (M+H)⁺.

Síntesis del compuesto 23- Ácido {4-[[[5-(2,2-difluorofenil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il} acético hidrato

Se prepara ácido {4-[[[5-(2,2-difluorofenil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il} acético hidrato 23 según el procedimiento descrito para el compuesto 21, partiendo de ácido (2,3-difluorofenil)borónico y utilizando los parámetros de HPLC preparativa siguientes: canal A= CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico; canal B= H₂O + 0,1% de ácido fórmico: flujo= 40 ml/min; gradiente 15% - 50% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento: 48 mg, 24%.

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 13.50 (br. s., 1H), 8.42 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.53 - 7.36 (m, 1 H), 7.33 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (s, 1 H), 4.13 (br. s., 1 H), 3.84 (s, 3H), 3.30 - 3.08 (m, 6H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 1.72 (d, J=11.0 Hz, 3H), 1.40 (q, J=11.7 Hz, 2H)

MS: 459 m/z (M+H)⁺.

Síntesis del compuesto 24- Ácido 4-[4-[[[5-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]butanoico

24a) 4-[[[5-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se prepara 4-[[[5-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo 24a, según el procedimiento descrito para el compuesto 20, a partir de ácido 5-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico y 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 35,2 g, 96%.

MS: 389 m/z (M+H)⁺.

24b) clorhidrato de 5-metoxi-N-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida

5 Se añade 2 M HCl en Et₂O (1,8 l) a una solución del compuesto 24a (92,8 g, 0,24 moles) en MeOH (500 ml). La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente a continuación el sólido resultante es filtrado y secado para proporcionar clorhidrato de 5-metoxi-N-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida 24b (61,1 g, rendimiento 89%).

MS: 289 m/z (M+H)⁺.

10 24c) 4-[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]butanoato de etilo

15 Se somete a reflujo una mezcla del compuesto 24b (8 g, 24,6 mmoles) y carbonato de potasio (17 g, 123 mmoles) en acetona (250 ml) durante 1 hora, añadiéndose a continuación 4-clorobutanoato de etilo (3,62 ml, 25,9 mmoles) gota a gota. La mezcla es sometida a continuación a reflujo durante la noche enfriándose y filtrándose a continuación. El sólido resultante es secado y purificado mediante HPLC preparativa (canal A = CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico; canal B = H₂O + 0,1% de ácido fórmico: flujo = 40 ml/min; gradiente = 10% - 45% de eluyente A en 15 minutos) proporcionando 0,9 g (rendimiento de 9%) de 4-[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]butanoato de etilo 24c.

20 MS: 403 m/z (M+H)⁺.

25 A una solución del compuesto 24c (744 mg, 1,85 mmoles) en MeOH (10 ml) se le añade NaOH acuoso (1 M, 3,7 ml). La solución se somete a reflujo durante la noche eliminándose a continuación el disolvente orgánico al vacío, se diluye el residuo con H₂O y se ajusta el pH a 5 añadiendo 1 M HCl. La mezcla se mantiene a 4°C durante la noche filtrándose a continuación el resultante sólido, lavándose con agua dulce y secándose al vacío para proporcionar ácido 4-[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]butanoico 24 (72 mg, rendimiento de 10%).

30 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 13.54 (br. s., 1H), 11.25 (br. s., 1 H), 8.46 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J=2.3, 8.9 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (d, J=12.2 Hz, 2H), 3.23 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.81 (t, J=11.4 Hz, 2H), 2.32 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.01 - 1.70 (m, 5H), 1.64 - 1.41 (m, 2H)

MS: 375 m/z (M+H)⁺.

35 **Síntesis del compuesto 25- Ácido {4-(((5-pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il}acético hidrato**25a) 4-(((5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 Se prepara 4-(((5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo 25a, según el procedimiento descrito para el compuesto 20, a partir de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico y 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 40,6 g, 87%

MS: 437 m/z (M+H)⁺

45 25b) Clorhidrato de 5-bromo-N-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida

Se prepara clorhidrato de 5-bromo-N-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida, según el procedimiento descrito para el compuesto 24b, a partir del compuesto 25a. Rendimiento: 23,8 g. 76%

50 MS: 337 m/z (M+H)⁺

25c) [4-(((5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il] acetato de etilo

55 Es agitada una mezcla del compuesto 25b (2 g, 5,4 mmoles) y carbonato de potasio (2,3 g, 16,6 mmoles) en DMF (45 ml) durante 1 hora a 70°C. Se añade gota a gota una solución de bromoacetato de etilo (0,89 ml, 8 mmoles) en DMF (5 ml). Tras 3 horas a 70°C la mezcla de reacción es enfriada, diluida con agua y extraída tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas son secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas al vacío. El producto en bruto es purificado mediante cromatografía en columna rápida (sílice, CHCl₃:MeOH 95:5) proporcionando 710 mg (rendimiento de 31%) de [4-(((5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il] acetato de etilo 25c.

60 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 13.74 (s, 1 H), 8.43 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J=0.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=0.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=1.9, 8.9 Hz, 1H), 4.07 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.20 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.81 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.22 - 2.03 (m, 2H), 1.72 - 1.46 (m, 3H), 1.31 - 1.08 (m, 5H).

65 MS: 423 m/z (M+H)⁺

Se prepara ácido {4-[[[5-pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il}acético hidrato, según el procedimiento descrito para el compuesto 21, a partir del compuesto 25c y ácido pirimidin-5-ilborónico. El producto es purificado mediante cristalización en MeOH. Rendimiento: 43 mg, 18%.

5

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) δ = 13.90 (br. s., 1 H), 9.20 (s, 1 H), 9.15 (s, 2H), 8.54 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.00 - 7.56 (m, 2H), 4.63 (br. s., 1 H), 3.45 - 3.01 (m, 6H), 2.60 (t, J=11.3 Hz, 2H), 1.76 (d, J=11.3 Hz, 3H), 1.44 (q, J=11.3 Hz, 2H)

10 MS: 395 m/z (M+H)⁺

Síntesis del compuesto 26- ácido {4-[[[5-(3,5-dimetilsoxazol-4-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético hidrato

15 Se prepara ácido {4-[[[5-(3,5-dimetilsoxazol-4-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético hidrato 26, según el procedimiento descrito para el compuesto 21, a partir del compuesto 25c y ácido (3,5-dimetilsoxazol-4-il)borónico. El producto es purificado por cristalización en MeOH. Rendimiento: 55 mg, 23%.

20 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) δ = 13.84 (br. s., 1H), 8.50 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J=1.5, 8.8 Hz, 1 H), 4.10 (br. s., 1 H), 3.36 - 3.03 (m, 6H), 2.60 (t, J=11.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.75 (d, J=11.2 Hz, 3H), 1.42 (q, J=11.4 Hz, 2H)

MS: 412 m/z (M+H)⁺

25 **Síntesis del compuesto 27- Ácido {4-[[[5-(2,3-diclorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético hidrato**

30 Se prepara ácido {4-[[[5-(2,3-diclorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético hidrato 27, según el procedimiento descrito para el compuesto 21, a partir del compuesto 25c y ácido (2,3-diclorofenil)borónico y utilizando los parámetros de HPLC preparativa para la purificación: canal A= CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico; canal B= H₂O + 0,1% de ácido fórmico: flujo= 40 ml/min; gradiente= 20% - 55% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento: 42 mg, 15%.

35 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) δ = 13.81 (br. s., 1H), 8.50 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=0.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.78 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 3H), 4.08 (br. s., 1 H), 3.38 - 2.96 (m, 6H), 2.58 (t, J=11.0 Hz, 2H), 1.74 (d, J=11.0 Hz, 3H), 1.42 (q, J=11.6 Hz, 2H)

MS: 461 m/z (M+H)⁺

40 **Síntesis del compuesto 28- Ácido {4-[[[5-(3-fluorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético hidrato**

45 Se prepara ácido {4-[[[5-(3-fluorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético hidrato 28, según el procedimiento descrito para el compuesto 21, a partir del compuesto 25c y ácido (3-fluorofenil)borónico y utilizando los parámetros de HPLC preparativa para la purificación siguientes: canal A= CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico; canal B= H₂O + 0,1% de ácido fórmico: flujo= 40 ml/min; gradiente= 15%-50% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento: 87 mg, 36%.

50 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) δ = 13.71 (br. s., 1 H), 8.45 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.86 - 7.66 (m, 2H), 7.63 - 7.41 (m, 3H), 7.19 (dddd, J=2.4, 2.6, 6.5, 9.0 Hz, 1 H), 4.75 (br. s., 1 H), 3.34 - 3.07 (m, 6H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 1.75 (d, J=11.0 Hz, 3H), 1.42 (q, J=11.5 Hz, 2H)

MS: 411 m/z (M+H)⁺

55 **Síntesis del compuesto 29- ácido [4-[[[5-(2,3-difluorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético**

60 Se prepara ácido [4-[[[5-(2,3-difluorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético 29, según el procedimiento descrito para el compuesto 21, partiendo del compuesto 25c y ácido (2,3-difluorofenil)borónico y utilizando los parámetros de HPLC preparativa para la purificación siguientes: canal A= CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico; canal B= H₂O + 0,1% de ácido fórmico: flujo= 40 ml/min; gradiente= 15 a 50% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento: 20 mg, (11,7%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.68 (br. s., 1 H), 8.51 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=0.6 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J=0.7, 8.8 Hz, 1 H), 7.61 (td, J=1.7, 8.7 Hz, 1 H), 7.51 - 7.25 (m, 3H), 3.33 - 3.10 (m, 6H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 1.74 (d, J=10.5 Hz, 3H), 1.54 - 1.29 (m, 2H)

5 **Síntesis del compuesto 30- Ácido {4-[[[5-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il}metil} acético**

10 Se prepara ácido 4-[[[5-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il}metil} acético 30, según el procedimiento descrito para el compuesto 21, partiendo del compuesto 25c y ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico y utilizando los parámetros de HPLC preparativa para la purificación siguientes: canal A= CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico; canal B= H₂O + 0,1% de ácido fórmico; flujo= 40 ml/min; gradiente= 2 a 40% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento: 47 mg (27,8%).

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.73 (br. s., 1H), 8.54 - 8.49 (m, 1 H), 8.48 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.44 - 8.39 (m, 1 H), 8.30 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.81 - 7.76 (m, 1 H), 7.76 - 7.69 (m, J=0.7 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=1.8, 2.7 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3H), 3.29 - 3.12 (m, 6H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 1.75 (d, J=11.0 Hz, 3H), 1.58 - 1.27 (m, 2H)

20 **Síntesis del compuesto 31- ácido [4-[[[5-etil-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il}metil} acético**

25 Es calentada una mezcla del producto 25c (170 mg, 0,4 mmol), ácido vinil-borónico pinacol éster (0,53 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloro-paladio (II) (50 mg, 0,06 mmol), solución saturada de carbonato de sodio (1,7 ml) en tolueno/etanol (proporción 1:1, 10 ml) en un horno de microondas a 150°C, 500 W durante 2 horas. Tras la filtración sobre celita, los disolventes se extraen bajo una presión reducida y se eluye el producto en bruto a través de un cartucho de gel de sílice con una mezcla de proporción de cloroformo/metanol 1:1. Los disolventes se eliminan bajo una presión reducida y se disuelve el producto intermedio en bruto resultante en etanol (20 mg/ml) e hidrogenado en un cartucho de Pd/C al 10% a 30°C, 1 ml/min en un hidrogenador Nano H-CUBE de Thales para obtener ácido 4-[[[5-etil-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il}metil} acético 31, purificado utilizando los parámetros de HPLC preparativa para la purificación siguientes: canal A= CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico; canal B= H₂O + 0,1% de ácido fórmico; flujo= 40 ml/min; gradiente= 2 a 40% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento: 170 mg (41,0%).

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.48 (br. s., 1 H), 8.38 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.52 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J=1.6, 8.6 Hz, 1 H), 4.38 (br. s., 1 H), 3.33 - 3.09 (m, 6H), 2.73 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 1.83 - 1.60 (m, 3H), 1.54 - 1.31 (m, 2H), 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3H)

40 **Síntesis del compuesto 32- Ácido [4-[[[5-(propan-2-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il} acético**

45 Se prepara ácido [4-[[[5-(propan-2-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il} acético 32, según el procedimiento descrito para el compuesto 31, partiendo del ácido 1-metiletilen-borónico pinacol éster. Rendimiento= 33 mg (7,7%).

50 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.45 (br. s., 1 H), 8.38 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 8.10 - 7.86 (m, 1 H), 7.52 (dd, J=0.5, 8.6 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=1.6, 8.8 Hz, 1 H), 4.65 (br. s., 1 H), 3.29 - 3.13 (m, 6H), 3.02 (quind, J=6.8, 13.7 Hz, 1 H), 2.57 (t, J=11.3 Hz, 2H), 1.73 (d, J=10.8 Hz, 3H), 1.55 - 1.32 (m, 2H), 1.26 (d, J=7.0 Hz, 6H)

55 **Síntesis del compuesto 33- Ácido {4-[[[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il} acético**

60 Se prepara ácido {4-[[[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il} acético 33, según el procedimiento descrito para el compuesto 31 (sin la etapa de hidrogenación), partiendo de ácido 4-metil-3,6-dihidro-2H-piranil-borónico pinacol éster. Rendimiento= 150 mg (37,7%).

65 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.65 (br. s., 1 H), 8.44 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.71 - 7.47 (m, 2H), 6.27 (br. s., 1H), 5.78 - 4.52 (m, 1 H), 4.25 (d, J=2.2 Hz, 2H), 3.86 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.34 - 3.05 (m, 6H), 2.68 - 2.54 (m, 4H), 1.74 (d, J=10.9 Hz, 3H), 1.42 (q, J=11.5 Hz, 2H).

60 **Síntesis del compuesto 34- Ácido [4-[[[5-ciclohexil-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il} acético**

Se prepara ácido [4-[[[5-ciclohexil-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il} acético 34, según el procedimiento descrito para el compuesto 31, partiendo del ácido ciclohexenil-borónico pinacol éster. Rendimiento= 158 mg (39,6%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.48 (br. s., 1 H), 8.38 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=1.2, 8.7 Hz, 1 H), 4.67 (br. s., 1 H), 3.24 (d, J=4.8 Hz, 6H), 2.68 - 2.53 (m, 3H), 1.96 - 1.58 (m, 8H), 1.54 - 1.14 (m, 7H)

5 **Síntesis del compuesto 35- Ácido [4-(((5-pentil-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il] acético**

Se prepara ácido [4-(((5-pentil-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il] acético 35, según el procedimiento descrito para el compuesto 31, partiendo de ácido 5-pentil-borónico pinacol éster. Rendimiento= 176 mg (45,6%).

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.49 (br. s., 1 H), 8.38 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.51 (dd, J=0.7, 8.6 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J=1.5, 8.8 Hz, 1 H), 3.20 (s, 6H), 2.69 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J=11.1 Hz, 2H), 1.86 - 1.15 (m, 11 H), 0.93 - 0.77 (m, 3H).

15 **Síntesis del compuesto 36- 5-metoxi-N-[(1-{3-((fenilcarbonil)amino)propil]piperidin-4-il)metil]-1H-indazol-3-carboxamida**

36a) {3-[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]propil}carbamato de terc-butilo.

20 Una solución del compuesto 24b (1,37 g, 4,36 mmol) en DMF (45 ml) y trietilamina (1,3 ml, 9,5 mmol) es agitada a 80°C durante 1 h y es tratada a continuación con (3-bromopropil)carbamato de terc-butilo (1,7 g, 7,1 mmol). La mezcla es agitada durante la noche a la misma temperatura. La reacción es a continuación enfriada a temperatura ambiente y se elimina el disolvente mediante evaporación a una presión reducida. El {3-[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]propil}carbamato de terc-butilo 36a en bruto es utilizado para la etapa siguiente sin purificaciones adicionales.

25 LC-MS: 446,3 (M+H)⁺.

36b) N-[(1-(3-aminopropil)piperidin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida

30 Una solución de {3-[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]propil}carbamato de terc-butilo en bruto 36a (aproximadamente 1,8 g) en CH₂Cl₂ (15 ml) es tratada con ácido trifluoroacético (7 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La solución es a continuación vertida en agua (50 ml) y lavada con CH₂Cl₂ (3x 20 ml). La fase ácida es basificada y concentrada a presión reducida. Se extrae el residuo sólido con una mezcla de CH₂Cl/CH₃OH en una proporción 8/2 (3x 20 ml) y se evapora el solvente a presión reducida. La N-[(1-(3-aminopropil)piperidin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida 36b en bruto es utilizada para las etapas siguientes sin purificaciones adicionales.

35 LC-MS: 346,2 m/z (M+H)⁺

40 A una solución de N-[(1-(3-aminopropil)piperidin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida 36b en bruto (aproximadamente 350 mg, 1 mmol) en DMSO (1,5 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) se le añade cloruro de benzoilo (71 µl, 0,61 mmol). La solución es agitada a continuación a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade la mezcla a continuación a agua (20 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (3x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas son concentradas a presión reducida y el producto en bruto es purificado mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice, utilizando una mezcla de CHCl₃/CH₃OH= 9:1 como eluyente. Se obtiene 5-metoxi-N-[(1-{3-((fenilcarbonil)amino)propil]piperidin-4-il)metil]-1H-indazol-3-carboxamida 36 (71 mg).

45 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.43 (s,1H), 8.59-8.47 (t, J=5.31 Hz, 1 H), 8.38-8.24 (t, J=6.04 Hz, 1 H), 7.90-7.74 (m, 2H), 7.61-7.35 (m, 5H), 7.10-6.99 (dd, J=9.15, 2.56 Hz, 1H), 3.89-3.69 (s, 3H), 3.39-3.12 (m, 6H), 3.11-2.94 (m, 2H), 2.25-1.89 (m, 2H), 1.83-1.53 (m, 5H), 1.36-1.12 (d, J=11.34 Hz, 2H)

50 LC-MS: 450,25 (MH⁺).

55 **Síntesis del compuesto 37- N-[(1-{3-((butanoilamino)propil]piperidin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida**

Se prepara N-[(1-{3-((butanoilamino)propil]piperidin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida 37 según el procedimiento descrito para el compuesto 36, partiendo del cloruro de butanoilo. Rendimiento= 75 mg (36,8%).

60 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.44 (s,1H), 8.41-8.26 (t, J=6.11 Hz, 1 H), 7.89-7.69 (t, J=5.12 Hz, 1 H), 7.58-7.54 (d, J=2.31, 1 H), 7.53-7.47 (dd, J=8.92, 0.66 Hz, 1H), 7.11-6.96 (dd, J=9.08, 2.48 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52-2.77 (m, 10H), 2.10-1.92 (t, J=7.27 Hz, 2H), 1.81-1.12 (m, 9H), 0.91-0.77 (t, J=7.27, 3H)

65 LC-MS: 416,27 (MH⁺).

Síntesis del compuesto 38- N-((1-[3-((2E)-but-2-enilamino)propil]piperidin-4-il)metil)-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida

Se prepara N-((1-[3-((2E)-but-2-enilamino)propil]piperidin-4-il)metil)-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida 38 según el procedimiento descrito para el compuesto 36, partiendo de cloruro de (2E)-but-2-enilo. Rendimiento= 45 mg (51,4%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.44 (s, 1 H), 8.45-8.25 (m, 1 H), 8.00-7.75 (m, 1 H), 7.60-7.53 (d, J=2.40 Hz, 1 H), 7.53-7.47 (d, J=8.90 Hz, 1 H), 7.09-7.01 (dd, J=2.70, 2.30 Hz, 1 H), 6.67-6.50 (m, 1 H), 5.75-6.00 (m, 1 H), 3.80 (s, 3H), 3.50-1.00 (m, 20H)

LC-MS: 414,25 (M-H+).

Síntesis del compuesto 39- 5-metoxi-N-((1-[3-(propanoilamino)propil]piperidin-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxamida

Se prepara 5-metoxi-N-((1-[3-(propanoilamino)propil]piperidin-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxamida 39, según el procedimiento descrito para el compuesto 36, partiendo de cloruro de propanoilo. Rendimiento= 90 mg (68,8%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.28 (s, 1 H), 8.17-8.00 (m, 1 H), 7.65-7.55 (m, 1 H), 7.58-7.54 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.52-7.45 (d, J=9.20 Hz, 1 H), 7.10-7.00 (dd, J=9.15, 2.60 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3H), 3.30-2.85 (m, 8H), 2.11-2.00 (q, J=7.70 Hz, 2H), 1.80-1.52 (m, 6H), 1.40-1.15 (m, 3H), 1.03-0.95 (t, J=7.70 Hz, 3H)

LC-MS: 402,25 (M-H+).

Síntesis del compuesto 40- N-((1-[3-(but-2-inoilamino)propil]piperidin-4-il)metil)-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida

Se prepara N-((1-[3-(but-2-inoilamino)propil]piperidin-4-il)metil)-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida 40 según el procedimiento descrito para el compuesto 36, partiendo de cloruro de 2-butinoilo. Rendimiento= 17 mg (17,1%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.34 (s, 1H), 8.52-8.42 (t, J=5.31 Hz, 1 H), 8.27-8.18 (t, J=6.04 Hz, 1H), 7.56-7.52 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.52-7.47 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.05-6.99 (dd, J=8.96, 2.38 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3H), 3.21-3.13 (t, J=6.40 Hz, 2H), 3.11-3.01 (q, J=6.59 Hz, 2H), 2.87-2.75 (d, J=11.34 Hz, 2H), 2.30-2.18 (t, J=6.95 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.88-1.73 (t, J=10.61 Hz, 2H), 1.70-1.45 (m, 5H), 1.30-1.10 (m, 2H)

LC-MS: 412,23 (M-H+).

Síntesis del compuesto 41- Ácido [4-(((5-bromo-6-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il] acético

A una solución del compuesto 20 (200 mg, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) refrigerada hasta -78°C se le añade lentamente una solución de 1 M BBr₃ en CH₂Cl₂ (2,2 ml, 2,2 mmol) (aproximadamente 1 h). Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 2 días. La mezcla se vierte a continuación en una solución saturada de NaHCO₃ se extrae con CH₂Cl₂ (3x 100 ml). La fase básica es acidificada con 1 N HCl y se concentra a una presión reducida. El residuo es tratado a continuación con DMSO (6 ml) y se purifica el ácido [4-(((5-bromo-6-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il] acético 41 utilizando los parámetros de HPLC preparativa siguientes: canal A = CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico; canal B = H₂O + 0,1% de ácido fórmico: flujo = 40 ml/min; gradiente= 10 a 45% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento 36 mg.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.27 (br. s., 1H), 12.53 - 8.62 (m, OH), 8.39 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.14 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.74 - 3.42 (m, 2H), 3.34 - 3.07 (m, 6H), 2.62 (t, J=11.2 Hz, 2H), 1.74 (d, J=11.0 Hz, 3H), 1.42 (q, J=11.7 Hz, 2H)

Síntesis del compuesto 42 - Ácido [4-(((5-bromo-6-hidroxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il] acético

Se obtiene ácido [4-(((5-bromo-6-hidroxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il] acético 42 mediante la etapa de purificación descrita en la preparación del compuesto 41. Rendimiento 35 mg.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.66 (br. s., 1 H), 8.45 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.80 - 4.69 (m, 1 H), 3.93 (s, 3H), 3.33 - 3.10 (m, 6H), 2.64 (t, J=11.2 Hz, 2H), 1.75 (d, J=10.9 Hz, 3H), 1.43 (q, J=11.6 Hz, 2H)

Síntesis del compuesto 44- [4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il] acetato de etilo

Se prepara [4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il] acetato de etilo, según el procedimiento descrito para el compuesto 25c, partiendo del clorhidrato de 5-metoxi-N-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida 24b (65%).

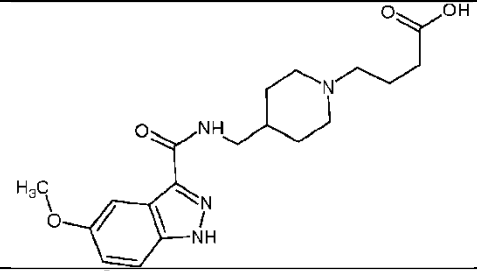
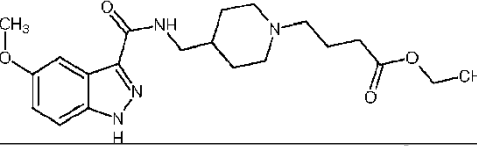
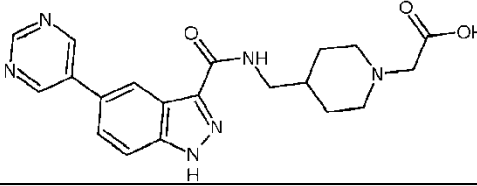
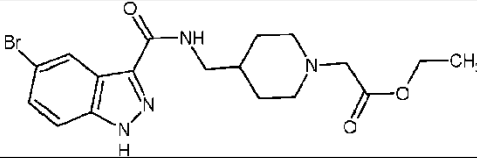
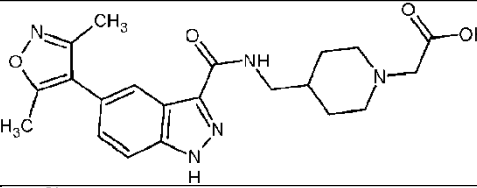
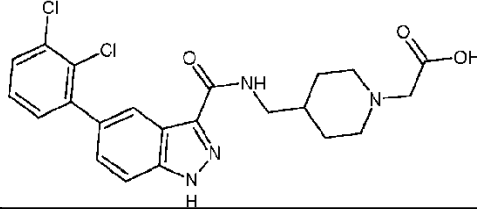
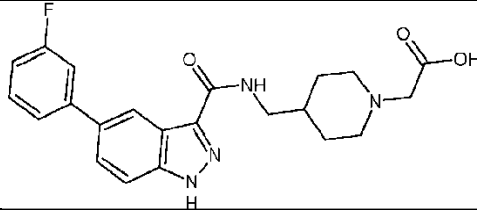
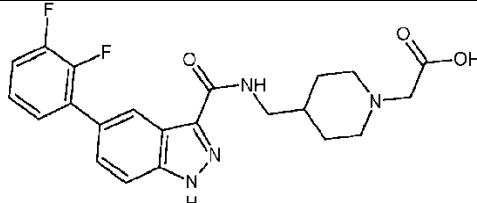
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.54 (s, 1 H), 8.30 (t, $J=6.06$ Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.51 (d, $J=8.91$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J=8.91$ Hz, 1 H), 4.00 (q, $J=7.13$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.17-3.24 (m, 2H), 2.81-2.95 (m, 4H), 1.50-1.75 (m, 3H), 1.16-1.36 (m, 2H), 1.11 (t, $J=7.13$ Hz, 3H)

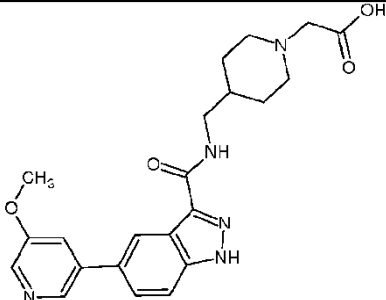
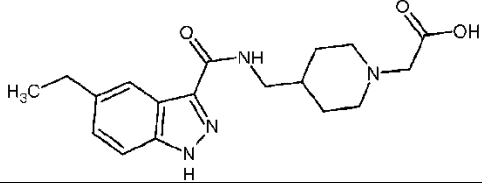
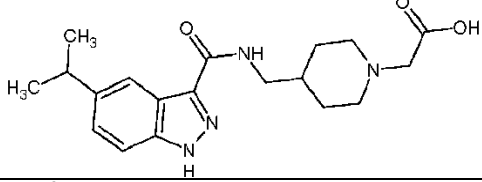
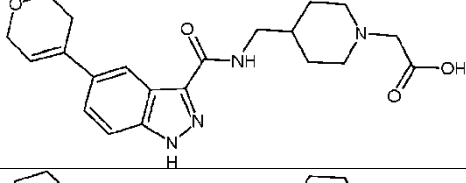
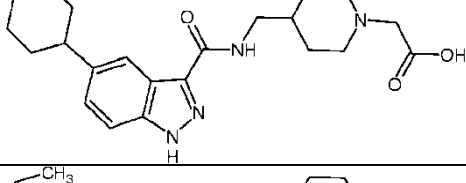
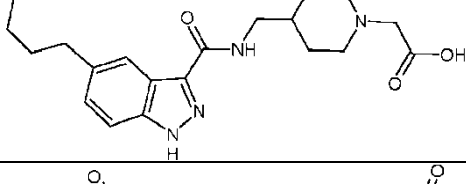
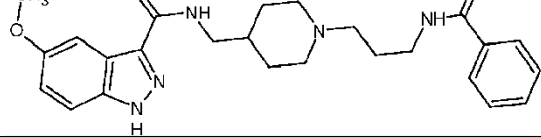
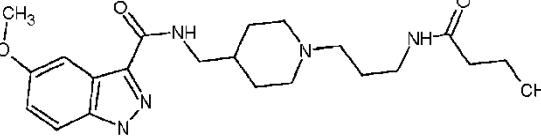
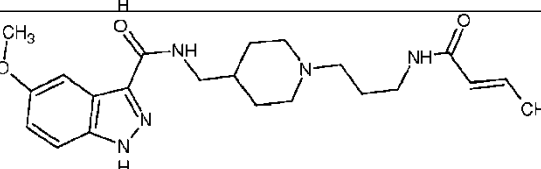
LC-MS: 375,2 (M-H $^+$).

En la siguiente tabla 1A se presentan el nombre químico y la estructura de los compuestos 20-44 descritos anteriormente.

TABLA 1A

	Nombre IUPAC	Estructura
20	[4-(((5-bromo-6-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]acetato de etilo	
21	Ácido {4-(((6-metoxi-5-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il}-acético hidrato formiato	
22	Ácido {4-(((6-metoxi-5-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il} acético hidrato	
23	Ácido {4-(((5-(2,2-difluorofenil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il} acético hidrato	

	Nombre IUPAC	Estructura
24	Ácido 4-[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]butanoico	
24c	4-[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]butanoato de etilo	
25	Ácido {4-[[[(5-pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il}acético hidrato	
25c	[4-[[[(5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il] acetato de etilo	
26	Ácido {4-[[[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético hidrato	
27	Ácido {4-[[[(2,3-diclorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético hidrato	
28	Ácido {4-[[[(3-fluorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético hidrato	
29	Ácido [4-[[[(2,3-difluorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético	

	Nombre IUPAC	Estructura
30	Ácido {4-[[[5-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il}metil} acético	
31	Ácido [4-([5-etil-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil} acético	
32	Ácido [4-([5-(propan-2-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético	
33	Ácido {4-[[[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il} acético	
34	Ácido [4-([5-(ciclohexil-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético	
35	Ácido [4-([5-(pentil-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il} acético	
36	5-metoxi-N-[(1-{3-[(fenilcarbonil]amino)propil]piperidin-4-il}metil]-1H-indazol-3-carboxamida	
37	N-[(1-{3-[(butanoilamino)propil]piperidin-4-il}metil)-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida	
38	N-[(1-{3-[(2E)-but-2-enilamino]propil]piperidin-4-il}metil)-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida	

	Nombre IUPAC	Estructura
39	5-metoxi-N-((1-[3-(propanoilamino)propil]piperidin-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxamida	
40	N-((1-[3-(but-2-inoilamino)propil]piperidin-4-il)metil)-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida	
41	Ácido [4-(((5-bromo-6-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il] acético	
42	Ácido [4-(((5-bromo-6-hidroxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il] acético	
44	[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il] acetato de etilo	

Propiedades farmacológicas

5 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula (I) útiles en la presente invención se evaluaron por los métodos descritos en las siguientes secciones.

Prueba I - Actividad en la GSK-3 β humana (ensayo *in vitro*)

10 La actividad en la GSK-3 β humana se evaluó mediante los siguientes métodos (de acuerdo con Meijer *et al*, Chem. Biol., 2003-10:1.255-1.266).

En un primer ensayo de cribado, los compuestos se sometieron a pruebas por duplicado a una concentración de 10 μ M.

15 La enzima humana recombinante GSK-3 β se incubó durante 90 minutos a 22°C en presencia de compuestos o vehículo en un tampón de reacción que contenía ATP más péptido sustrato específico no fosforilado 100 nM (Ulight-CFFKNIVTPRTPPPSQGK-amida). La fosforilación del sustrato se midió mediante la tecnología LANCE (PerkinElmer, CT, EE. UU.).

20 Los resultados, recogidos en la siguiente tabla 4, se expresan como porcentaje de inhibición de la actividad específica de control obtenida en presencia de los compuestos de prueba (como % de inhibición a 10 μ M).

25 En un segundo ensayo, los mismos compuestos se ensayaron a cinco concentraciones comprendidas entre 100 μ M y 10 nM, con diluciones en un factor de diez y por duplicado. Los compuestos 1 a 15 se sometieron a pruebas utilizando el mismo primer ensayo, los compuestos 16 a 41 se sometieron a pruebas en otro ensayo basado en la unión y el desplazamiento del andamiaje de inhibidor de cinasa competitivo de ATP marcado con AlexaFluor® 647, utilizando el paquete de ensayo Eu Kinase con tecnología LanthaScreen™ TR-FRET, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Life Technologies, Italia). Los resultados de los dos ensayos son comparables.

30 Los valores de IC₅₀ (concentración que produce la mitad de la inhibición máxima de la actividad específica de control), indicados en la tabla 4, se determinaron por análisis de regresión no lineal de las curvas de inhibición generadas con valores de replicados medios aplicando ajuste de curvas por ecuación de Hill.

Tabla 4

Compuesto n°:	% de inhibición [10 μ M]	IC ₅₀ [μ M]
1	92	0,67
2	85	0,87
3	94	0,69
4	-	0,03
5	-	0,05
6	-	0,07
7	-	0,06
8	-	0,02
9	-	0,20
10	-	0,03
11	-	0,89
12	-	0,56
13	-	0,56
14	-	1,40
15	-	0,05
16	-	0,58
18	-	1,06
24	-	1,03
25	-	0,22
25b	-	0,53
26	-	0,91
27	-	0,10
28	-	0,11
29	-	0,03
30	-	0,02
31	-	0,96
32	-	3,91
33	-	1,04
34	-	1,07
35	-	2,04
36	-	3,42
37	-	0,97
38	-	0,78
39	-	0,95
40	-	0,88
41	71	-

5 Los resultados pusieron de manifiesto que los compuestos según la presente invención, tenían una buena actividad inhibitoria en este ensayo: para 10 μ M, el % de inhibición es superior al 70% y la IC₅₀ se obtiene con menos de 4,060 μ M de cada compuesto. La mayoría de los compuestos muestran un valor de IC₅₀ inferior a 1,50 μ M.

Prueba II - Selectividad en GSK-3 β (ensayo *in vitro*)

10 (a) Los compuestos 1 y 2 se someten a prueba frente a un panel de 60 cinasas a fin de evaluar su selectividad. Los ensayos se eligieron teniendo en cuenta la diversidad de familias de ensayo.

Las cinasas sometidas a pruebas eran representativas de las siguientes subfamilias de cinasas:

- 15
- proteína serina/treonina cinasas;
 - proteína tirosina cinasas;
 - otras cinasas; y
 - cinasas atípicas.

20 Se incubaron cinasas recombinantes humanas en presencia de sustratos peptídicos específicos más ATP con diferentes períodos (10, 15, 30, 60 o 90 minutos) a 22°C. El sustrato fosforilado se detectó por tecnología LANCE o HTRF (CISBIO, MA, EE. UU.). Los compuestos se someten a prueba a 10 μ M por duplicado.

25 Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición de la actividad específica de control obtenida en presencia de los compuestos de prueba y se recogen en la siguiente tabla 5.

Tabla 5

Familia de cinasas	Subfamilia de cinasas	Ensayo	% de inhibición de los valores de control para el compuesto 1	
			Compuesto 1	compuesto 2
Proteína tirosina cinasas	RTK	Cinasa c-met (h)	3	0
	RTK	Cinasa EphA4 (h)	0	0
	RTK	Cinasa EphB2 (h)	4	7
	RTK	Cinasa EphB4 (h)	2	17
	RTK	Cinasa FGFR1 (h)	0	0
	RTK	Cinasa FGFR4 (h)	0	0
	RTK	Cinasa IGF1R (h)	0	0
	RTK	IRK (h) (InsR)	0	0
	RTK	Cinasa Ret (h)	0	0
	RTK	TRKA (h)	1	0
	CTK	Cinasa Abl (h)	0	0
	CTK	JAK1 (h)	0	0
	CTK	JAK2 (h)	0	0
	CTK	Cinasa Fyn (h)	0	3
	CTK	Cinasa Src (h)	1	6
Proteína serina/treonina cinasas	CMGC	GSK3beta (h)	94	90
	CMGC	DYRK1a (h)	76	56
	CMGC	Cinasa PCTAIRE1 (h)	22	71
	CMGC	CDC2/CDK1 (h) (cicB)	7	0
	CMGC	CDK2 (h) (cicA)	18	11
	CMGC	CDK5 /p35 (h)	19	13
	CMGC	ERK1 (h)	20	15
	CMGC	ERK2 (h) (P42mapk)	58	46
	CMGC	Cinasa p38alpha (h)	0	0
	CMGC	Cinasa p38gamma (h)	0	0
	CMGC	Cinasa p38delta (h)	0	0
	CaMK	CHK1 (h)	5	8
	CaMK	AMPKalpha	16	19
	CaMK	CaMK4 (h)	0	0
	CaMK	DAPK1 (h)	22	12
	CaMK	DCAMKL1 (h)	0	3
	CaMK	Cinasa Pim2 (h)	3	4
	CaMK	MAPKAPK2 (h)	0	0
	CaMK	MNK2 (h)	0	0
	CaMK	PhKgamma 2 (h)	30	1
	CaMK	Cinasa Pim1 (h)	0	2
	CaMK	smMLCK (h) (MYLK)	0	8
	AGC	GRK3 /BARK2 (h) (ADRBK2)	0	0
	AGC	Akt1/PKBalpha (h)	0	4
	AGC	MSK1 (h)	7	16
	AGC	PDK1 (h)	6	6
	AGC	RSK2 (h)	0	1
	AGC	PKA (h)	0	2
	AGC	PKCalpha (h)	0	0
	AGC	PKCbeta 1 (h)	0	1
	AGC	PKCgamma (h)	3	0
	CK1	CK1alpha (h)	0	12
	STE	PAK1 (h)	1	0
STE	HGK (h) (MAP4K4)	8	23	
STE	MEK1/MAP2K1 (h)	24	9	
STE	TAOK2 (TA01) (h)	3	26	
TKL	DLK1 (h) (MAP3K12)	0	0	
TKL	IRAK4 (h)	0	8	
Otras cinasas	-	IKKalpha (h)	0	0
	-	IKKepsilon (h) (IKBKE)	0	0
	-	Cinasa MYT1 (h)	0	1
	-	NEK1 (h)	0	0
	-	NEK7 (h)	0	0
	-	Cinasa AurA/Aur2 (h)	7	1

Familia de cinasas	Subfamilia de cinasas	Ensayo	% de inhibición de los valores de control para el compuesto 1	
			Compuesto 1	compuesto 2
	-	Cinasa AurB/Aur1 (h)	0	6
Cinasas atípicas	-	Cinasa mTOR (h) (FRAP1)	2	2

Los resultados confirmaron que ambos compuestos sometidos a ensayo presentan una actividad inhibitora sobre la GSK-3 β y que presentan una mayor afinidad por la GSK-3 β en comparación con las otras cinasas, y mostró un buen perfil de selectividad.

5

(b) Los compuestos 3, 8, 29 y 31 se sometieron a pruebas con respecto al mismo panel de 60 cinasas, en las mismas condiciones descritas anteriormente para los compuestos 1 y 2.

10

Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición de la actividad específica de control obtenida en presencia de los compuestos de prueba y se recogen en la siguiente tabla 6.

TABLA 6

Familia de cinasas	Subfamilia de cinasas	Ensayo	Compuesto 3	Compuesto 8	Compuesto 29	Compuesto 31
Proteína tirosina cinasas	RTK	Cinasa c-met (h)	0	7	--	--
	RTK	Cinasa EphA4 (h)	0	0	--	--
	RTK	Cinasa EphB2 (h)	0	2	--	--
	RTK	Cinasa EphB4 (h)	0	0	--	--
	RTK	Cinasa FGFR1 (h)	0	8	--	--
	RTK	Cinasa FGFR4 (h)	0	2	--	--
	RTK	Cinasa IGF1R (h)	0	3	--	--
	RTK	IRK (h) (InsR)	0	9	0	0
	RTK	Cinasa Ret (h)	0	0	--	--
	RTK	TRKA (h)	0	14	3	0
	CTK	Cinasa Abl (h)	0	0	--	--
	CTK	JAK1 (h)	4	7	--	--
	CTK	JAK2 (h)	0	23	--	--
CTK	Cinasa Fyn (h)	0	0	--	--	
CTK	Cinasa Src (h)	0	0	0	9	
Proteína serina/treonina cinasas	CMGC	GSK3beta (h)	89	99	100	89
	CMGC	DYRK1a (h)	51	99	100	77
	CMGC	Cinasa PCTAIRE1 (h)	0	84	49	27
	CMGC	CDC2/CDK1 (h) (cicB)	8	80	80	10
	CMGC	CDK2 (h) (cicA)	21	92	77	35
	CMGC	CDK5 /p35 (h)	9	77	77	16
	CMGC	ERK1 (h)	19	66	61	1
	CMGC	ERK2 (h) (P42mapk)	34	74	67	9
	CMGC	Cinasa p38alpha (h)	0	1	--	--
	CMGC	Cinasa p38gamma (h)	--	--	--	--
	CMGC	Cinasa p38delta (h)	0	18	--	--
	CaMK	CHK1 (h)	0	0	--	--
	CaMK	AMPKalpha	5	68	--	--
	CaMK	CaMK4 (h)	15	4	--	--
	CaMK	DAPK1 (h)	3	47	--	--
	CaMK	DCAMKL1 (h)	0	0	--	--
	CaMK	Cinasa Pim2 (h)	0	0	--	--
	CaMK	MAPKAPK2 (h)	0	17	--	--
	CaMK	MNK2 (h)	3	4	--	--
	CaMK	PhKgamma 2 (h)	1	0	--	--
	CaMK	Cinasa Pim1 (h)	12	17	--	--
	CaMK	smMLCK (h) (MYLK)	--	--	17	1
	AGC	GRK3 /BARK2 (h) (ADRBK2)	0	8	--	--
	AGC	Akt1/PKBalpha (h)	0	0	--	--
	AGC	MSK1 (h)	--	--	--	--
	AGC	PDK1 (h)	0	0	--	--
	AGC	RSK2 (h)	4	4	--	--
AGC	PKA (h)	0	0	--	--	

ES 2 564 961 T3

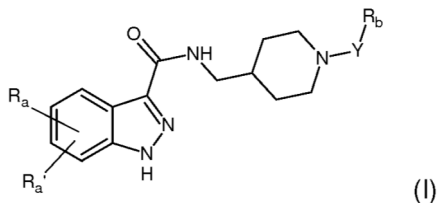
Familia de cinasas	Subfamilia de cinasas	Ensayo	Compuesto 3	Compuesto 8	Compuesto 29	Compuesto 31
	AGC	PKCalpha (h)	5	19	--	--
	AGC	PKCbeta 1 (h)	0	28	--	--
	AGC	PKCgamma (h)	2	0	--	--
	CK1	CK1alpha (h)	0	6	--	--
	STE	PAK1 (h)	0	3	--	--
	STE	HGK (h) (MAP4K4)	3	72	71	10
	STE	MEK1/MAP2K1 (h)	--	--	75	9
	STE	TAOK2 (TAO1) (h)	0	79	61	9
	TKL	DLK1 (h) (MAP3K12)	0	58	--	--
	TKL	IRAK4 (h)	0	0	--	--
Otras cinasas	-	IKKalpha (h)	0	1	--	--
	-	IKKepsilon (h) (IKBKE)	0	3	--	--
	-	Cinasa MYT ₁ (h)	2	20	--	--
	-	NEK1 (h)	--	--	9	0
	-	NEK7 (h)	2	0	--	--
	-	Cinasa AurA/Aur2 (h)	4	10	--	--
	-	Cinasa AurB/Aur1 (h)	0	0	--	--
Cinasas atípicas	-	Cinasa mTOR (h) (FRAP1)	--	--	--	--

Los resultados confirmaron que también los compuestos 3 y 31 tenían una actividad inhibitora de la GSK-3 β y una mayor afinidad por la GSK-3 β en comparación con todas las demás cinasas, y mostraron un buen perfil de selectividad, así como que los compuestos 8 y 29 tenían una actividad inhibitora de la GSK-3 β y una buena afinidad por la GSK-3 β en comparación con la mayoría de las demás cinasas de la misma familia y las cinasas de familias diferentes.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida que presentan la fórmula general (I) siguiente



5

en la que

10

R_a y R_a' iguales o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂ y alcoxi C₁-C₃; un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que presenta de 3 a 12 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NR₁R₂, -C(O)OH, -C(O)OR₁ y -C(O)NR₁R₂;

15

Y es un enlace, un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂ y alcoxi C₁-C₃;

20

R_b es un grupo alcoxi; -C(O)OH; -C(O)OR₁; -NO₂; -NHC(O)R₁;

R₁ y R₂ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄, un grupo alquino C₂-C₄ y un grupo fenilo;

25

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

30

2. Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida según la reivindicación 1, en los que R_a y R_a' iguales o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno, seleccionado de entre cloro, bromo y yodo; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₆, y un grupo alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂ o alcoxi C₁-C₃; un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, que presenta de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NR₁R₂, -C(O)OH, -C(O)OR₁ y -C(O)NR₁R₂; y R₁ y R₂ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄, un grupo alquino C₂-C₄, y un grupo fenilo.

35

3. Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida según la reivindicación 2, en los que R_a y R_a' iguales o diferentes entre sí, son un átomo de halógeno, seleccionado de entre cloro o bromo; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₆; o un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, que presenta de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆; -NR₁R₂, y -COOH; y R₁ y R₂ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄, un grupo alquino C₂-C₄, y un grupo fenilo.

40

4. Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida según la reivindicación 3, en los que R_a y R_a' iguales o diferentes entre sí, son un átomo de bromo, un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁-C₃; o un anillo carbocíclico o heterocíclico insaturado que presenta 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NR₁R₂ y -COOH; y R₁ y R₂ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄, un grupo alquino C₂-C₄, y un grupo fenilo.

45

5. Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que Y es un enlace, un grupo alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂ y alcoxi C₁-C₃.

50

6. Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida según la reivindicación 5, en los que Y es un grupo alquilo C₁-C₆.

55

7. Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida según la reivindicación 6, en los que Y es un grupo alquilo C₁-C₃.

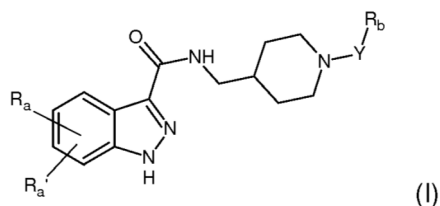
8. Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que R_b es un grupo alcoxi C₁-C₆; -C(O)OH; -C(O)OR₁; -NHCOR₁.

9. Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida según la reivindicación 8, en los que R_b es un grupo alcoxi C₁-C₆; -C(O)OH.

10. Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida según la reivindicación 9, en los que R_b es un grupo alcoxi C₁-C₃; -C(O)OH.

11. Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que R₁ y R₂ son independientemente un grupo alquilo C₁-C₃.

12. Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida que presentan la fórmula general (I) siguiente



en la que

R_a y R_a' iguales o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂ y alcoxi C₁-C₃; un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que presenta de 3 a 12 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NR₁R₂, -C(O)OH, -C(O)OR₁ y -C(O)NR₁R₂;

Y es un enlace, un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂ y alcoxi C₁-C₃;

R_b es un grupo alcoxi C₁-C₆; -C(O)OH; -C(O)OR₁; -NO₂; -NHC(O)R₁;

R₁ y R₂ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄, un grupo alquino C₂-C₄ y un grupo fenilo;

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

para la utilización en el tratamiento de una enfermedad que se origina a partir de la activación descontrolada y/o la sobreexpresión de la GSK-3β, seleccionada de entre el grupo que consiste en (i) trastornos de resistencia a la insulina; (ii) enfermedades neurodegenerativas; (iii) trastornos del estado de ánimo; (iv) trastornos esquizofrénicos; (v) trastornos cancerosos; (vi) inflamación; (vii) trastornos por abuso de sustancias; (viii) epilepsias; y (ix) dolor neuropático.

13. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 12, en la que dichos trastornos de resistencia a la insulina son seleccionados de entre el grupo que consiste en diabetes de tipo 2, síndrome X, obesidad y síndrome del ovario poliquístico.

14. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 12, en la que dichos trastornos neurodegenerativos son seleccionados de entre el grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y trastornos neurodegenerativos medulares.

15. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 14, en la que dichos trastornos neurodegenerativos medulares son seleccionados de entre el grupo que consiste en esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, atrofia muscular espinal y neurodegeneración debida a lesión de la médula espinal.

16. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 12, en la que dichos trastornos del estado de ánimo son seleccionados de entre el grupo que consiste en trastornos bipolares y trastornos depresivos.

17. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 16, en la que dichos trastornos bipolares son seleccionados de entre el grupo que consiste en bipolar I, bipolar II, ciclotimia y trastorno bipolar no especificado (BD-NOS).

18. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 16, en la que dichos trastornos depresivos son seleccionados de entre el grupo que consiste en trastorno depresivo mayor (MDD), depresión atípica (AD),

depresión melancólica, depresión mayor psicótica (PMD), depresión catatónica, depresión posparto (PPD), trastorno afectivo estacional (SAD), distimia y trastorno depresivo no especificado (DD-NOS).

5 19. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 12, en la que dichos trastornos por abuso de sustancias son seleccionados de entre el grupo de trastornos por abuso debidos a psicoestimulantes.

10 20. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 12, en la que dichos trastornos esquizofrénicos son seleccionados de entre el grupo que consiste en esquizofrenia de tipo paranoide, esquizofrenia de tipo desorganizado, esquizofrenia de tipo catatónico, esquizofrenia de tipo simple, esquizofrenia de tipo residual y esquizofrenia de tipo indiferenciado.

15 21. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 12, en la que dichos trastornos cancerosos son seleccionados de entre el grupo que consiste en cáncer de próstata, pancreático, ovárico y colorrectal, y leucemia asociada a MLL.

22. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 anteriores, una sal del mismo con un ácido o base orgánico/a o inorgánico/a farmacéuticamente aceptable, o un profármaco éster del mismo, y, por lo menos un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable.