

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 464**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2012 PCT/EP2012/064054**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013 WO2013014038**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2012 E 12737279 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2736896**

54 Título: **Derivados de 3-Oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida como inhibidores de PARP-1**

30 Prioridad:

**26.07.2011 EP 11175355**  
**09.05.2012 EP 12167336**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.06.2017**

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)**  
**Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11**  
**20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**PAPEO, GIANLUCA MARIANO ENRICO;**  
**BORGHI, DANIELA;**  
**CARUSO, MICHELE;**  
**POSTERI, HELENA y**  
**KRASAVIN, MIKHAIL YURIEVITCH**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 616 464 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

Derivados de 3-Oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida como inhibidores de PARP-1

5 La presente invención proporciona derivados de 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida los cuales inhiben selectivamente la actividad de la poli (ADP-ribosa) polimerasa PARP-1 con respecto a la poli (ADP-ribosa) polimerasa PARP-2. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades como cáncer, enfermedades cardiovasculares, daño en el sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación. La presente invención proporciona también métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y compuestos para el uso en métodos para el tratamiento de enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

15 Las poli (ADP-ribosa) polimerasas pertenecen a una familia de 18 miembros que cataliza la adición de unidades ADP-ribosa a ADN o diferentes proteínas aceptoras, las cuales afectan a procesos celulares tan diversos como la replicación, la transcripción, la diferenciación, la regulación génica, la degradación de proteínas y el mantenimiento del huso. PARP-1 y PARP-2 son los únicos enzimas entre los PARPs que se activan por daño del ADN y están involucrados en la reparación del ADN.

20 PARP-1 es una proteína nuclear que consiste en tres dominios: el dominio de unión de ADN N-terminal que contiene dos dedos de cinc, el dominio de automodificación, y el dominio catalítico C-terminal. PARP-1 se une mediante el dominio dedo de cinc a las roturas de hebra sencilla de ADN (SSB, del inglés single strand breaks), separaciones de ADN+, y adhesión de múltiples unidades de ADP-ribosa para dirigir proteínas tales como histonas y varios enzimas de reparación de ADN. Esto da como resultado una diana cargada muy negativamente, la cual a su vez conduce a la liberación y reparación del ADN dañado mediante la ruta de reparación de la escisión de base. En modelos ratón knockout, la delección de PARP-1 afecta a la reparación de ADN pero no es embriogénicamente letal. Por el contrario, los ratones doble knockout PARP-1 y PARP-2 mueren durante la embriogénesis temprana, sugiriendo que los dos enzimas presentan funciones que no se superponen completamente. La expresión y/o actividad PARP-1 mejorada se ha mostrado en diferentes líneas celulares tumorales, incluyendo linfomas malignos, carcinoma hepatocelular, carcinoma cervical, carcinoma colorrectal, leucemia. Esto puede permitir que las células tumorales resistan el estrés genotóxico y aumente su resistencia a los agentes dañinos para el ADN. Como consecuencia, la inhibición de PARP-1 mediante moléculas pequeñas ha demostrado sensibilizar las células tumorales a la terapia citotóxica (p. ej. temozolomida, platinos, inhibidores de la topoisomerasa y radiación). Parece existir una ventana significativa entre la capacidad de un inhibidor de PARP de potenciar los beneficios terapéuticos y los efectos secundarios indeseables. Mientras que el uso terapéutico de los inhibidores de PARP en combinación con agentes perjudiciales para el ADN no es novedoso, el uso de estos agentes como monoterapia, en particular antecedentes genécticostumorales deficientes en la reparación del ADN homólogo de recombinación, representa un nuevo enfoque. Los individuos con mutaciones de la línea germinal heterocigótica en los genes recombinantes homólogos de reparación BRCA-1 o BRCA-2 muestran elevado riesgo de por vida de desarrollar cánceres de mama y otros. Los tumores que surgen en los portadores de la mutación generalmente han perdido el alelo de tipo salvaje y no expresan las proteínas BRCA-1 y BRCA-2 funcionales.

45 Por consiguiente, la pérdida de estas dos proteínas conduce a una disfunción específica del tumor en la reparación de las roturas de la doble hebra por recombinación homóloga. Se sabe que cuando se inhibe PARP-1, se reduce la reparación de la excisión de la base y persisten las roturas de la hebra sencilla que se generan durante el ciclo celular normal. También se ha establecido que las horquillas de replicación que encuentran una rotura sin reparar pueden formar roturas de doble hebra que son reparadas normalmente por recombinación homóloga. Las células tumorales que son deficientes en la reparación por recombinación homóloga como los mutantes BRCA-1 o BRCA-2 son por tanto altamente sensibles a la inhibición de PARP, comparadas con las células de tipo salvaje. Esto está en línea con el concepto de letalidad sintética, en el cual los dos defectos de ruta son inocuos solos pero combinados se vuelven letales: los inhibidores de PARP pueden ser más eficaces en pacientes con tumores con defectos de reparación de ADN específicos sin afectar a los tejidos heterocigóticos normales. La población putativa de pacientes incluye, además de mutantes de BRCA que representan la mayoría de cánceres de mama y ovario hereditarios, también una fracción sustancial de cánceres esporádicos con defectos en la reparación de la recombinación homóloga, un fenómeno denominado "BRCAness": por ejemplo, metilación de los promotores de los genes BRCA-1 o FANCF y la amplificación del gen EMSY, el cual codifica una proteína de interacción de BRCA-2. Extendiendo la lógica de la letalidad sintética de PARP y BRCA-1 y BRCA-2, es posible que las deficiencias en cualquier gen que no es redundante en la reparación de roturas de la doble hebra deberían ser sensibles a la inhibición de PARP. Por ejemplo, la deficiencia de ATM, encontrada en pacientes con leucemia prolinfocítica de células T y leucemia linfocítica crónica de células B y cáncer de mama y mutaciones de la línea germinal CHK2 identificadas en sarcoma, cáncer de mama, cáncer ovárico y tumores cerebrales, ha demostrado ser también sintéticamente letal en combinación con la deficiencia de PARP así como las deficiencias en otras proteínas conocidas de la ruta HR (incluyendo RAD51, DSS1, RAD54, RPA1, NBS1, ATR, CHK1, CHK2, FANCD2, FANCA y FANCC).

Las mutaciones en FANCC y FANCG se han mostrado en el cáncer pancreático. La metilación del promotor FANCF se ha encontrado en carcinomas ováricos, mamarios, cervicales y pulmonares. La primera evidencia clínica que el cáncer con BRCA mutado puede ser sensible a la monoterapia de inhibidor de PARP procede de los datos preliminares para el ensayo en fase I de Olaparib oral, una pequeña molécula inhibidora de PARP. En una población fase I enriquecida en portadores de la mutación BRCA, se observaron respuestas parciales en 4 de cada 10 pacientes de cáncer ovárico con mutaciones BRCA-1 confirmadas. Otros inhibidores de PARP, como Rucaparib y Veliparib se encuentran actualmente en ensayos clínicos fase II, tanto en combinación con agentes perjudiciales para el ADN como agentes individuales en tumores deficientes en BRCA. Las indicaciones preliminares son que estas terapias muestran baja toxicidad. De cualquier modo se espera que los compuestos con elevada selectividad en PARP-1 muestren incluso menor toxicidad, en vista de un programa de tratamiento crónico.

PARP-1 también ha estado implicado en la angiogénesis. En particular, la inhibición de PARP-1 parece dar como resultado una reducción de la acumulación del factor  $1\alpha$  de transcripción inducible por hipoxia, un regulador importante en la adaptación de la célula tumoral a la hipoxia.

Los estímulos pro-inflamatorios desencadenan la liberación de mediadores pro-inflamatorios que inducen la producción de peroxinitrato y radicales hidroxilo, los cuales a su vez rinden roturas de hebras sencillas de ADN con la posterior activación de PARP-1. La sobreactivación de PARP-1 tiene como resultado la depleción de  $NAD^+$  y almacenes de energía, culminando en la disfunción celular y la necrosis. Este mecanismo de suicidio celular ha estado implicado en el patomecanismo del derrame cerebral, la isquemia miocárdica, la diabetes, la disfunción cardiovascular asociada a la diabetes, el shock, el daño traumático del sistema nervioso central, la artritis, la colitis, la encefalomiелitis alérgica y otras formas diversas de inflamación. Es de especial interés la mejora mediante PARP-1 de la transcripción del factor nuclear mediado por  $\kappa B$ , el cual juega un papel central en la expresión de las citocinas inflamatorias, quimocinas y mediadores inflamatorios.

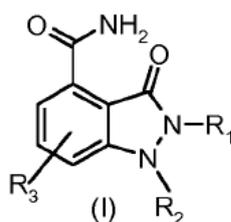
El documento WO2002/100833 a nombre de Dainippon Sumitomo Pharma describe derivados de indazol útiles para el tratamiento y prevención, p. ej. de la incontinencia urinaria y la hipertensión.

El documento WO 2008/141385 a nombre de Biota Scientific Management describe derivados de indazol-3-ona útiles para el tratamiento de infecciones de HCV.

El documento EP 355970 a nombre de ICI-Pharma describe derivados 4-carbamolindazol-3-ona útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias alérgicas.

La presente invención proporciona derivados novedosos de 3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxamida de fórmula (I) los cuales son inhibidores de PARP-1 selectivos con respecto a PARP-2 y por tanto son útiles en la terapia del cáncer, de enfermedades cardiovasculares, del daño del sistema nervioso y de la inflamación.

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de la fórmula (I):



Donde

$R_1$  es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo  $C_3-C_7$ , heterociclilo, arilo y heteroarilo;

$R_2$  es hidrógeno,  $COR_4$  o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , heterociclilo, arilo y heteroarilo;

$R_3$  es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro,  $NHCOR_4$ ,  $COR_4$ ,  $NR_5R_6$ ,  $NR_5COR_4$ ,  $OR_7$ ,  $SR_7$ ,  $SOR_{10}$ ,  $SO_2R_{10}$ ,  $NHSOR_{10}$ ,  $NHSO_2R_{10}$ , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo  $R_8R_9N-C_1-C_6$  y alquilo  $R_8O-C_1-C_6$ ;

$R_4$  es hidrógeno,  $NR_5R_7$ ,  $OR_7$ ,  $SR_7$ , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo  $R_8R_9N-C_1-C_6$  y alquilo  $R_8O-C_1-C_6$ ;

$R_5$  y  $R_6$  son independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo  $R_8R_9N-$

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 R<sub>7</sub>es hidrógeno, COR<sub>5</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo heterocicliil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde R<sub>5</sub>es como se define arriba;

10 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, COR<sub>4</sub> o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo, o R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, donde R<sub>4</sub>es como se define arriba;

15 R<sub>10</sub> es hidrógeno, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, OR<sub>7</sub> o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se define arriba;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La presente invención proporciona también métodos para la síntesis de derivados de 3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxamida de fórmula (I) preparados mediante un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar.

25 La presente invención proporciona también compuestos de fórmula (I) como se define arriba para el uso en un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por la proteína PARP-1, el cual comprende la administración a un mamífero que lo necesite, preferentemente un humano, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se define arriba.

30 Un objeto preferido de la presente invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se define arriba para el uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la proteína PARP-1 seleccionada del grupo consistente en cáncer, enfermedades cardiovasculares, daño del sistema nervioso central e inflamación.

35 Otro objeto preferido de la presente invenciones proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se define arriba para el uso en el tratamiento de tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: carcinomas, tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo las leucemias mielogénicas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

45 Además, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, como se define arriba, proporciona también inhibición de la angiogénesis y metástasis tumoral.

50 Otro objeto preferido de la presente invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se define arriba para el uso en el tratamiento de tipos específicos de enfermedades cardiovasculares incluyendo pero sin limitarse a: daño miocárdico por reperfusión, cardiomiopatía, disfunción cardiovascular diabética.

Otro objeto preferido de la presente invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se define arriba para el uso en el tratamiento de tipos específicos de daños del sistema nervioso central incluyendo pero sin limitarse a derrame cerebral, lesión cerebral y trastornos neurodegenerativos.

55 Otro objeto preferido de la presente invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se define arriba para el uso en el tratamiento de tipos específicos de enfermedades inflamatorias incluyendo pero sin limitarse a: colitis, artritis y uveítis.

60 La presente invención proporciona también un método *in vitro* para inhibir selectivamente la actividad de la proteína PARP-1 el cual comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

65 La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) en combinación con terapia de radiación o régimen de quimioterapia para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 Además de un compuesto de fórmula (I), la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender uno o varios agentes quimioterapéuticos – p. ej. citostáticos o citotóxicos - agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes anti-metabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, 10 agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares. Preferentemente, el agente quimioterapéutico es un agente alquilante. Incluso más preferentemente, el agente alquilante es temozolomida.

15 Adicionalmente, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer. Preferentemente, el agente quimioterapéutico es un agente alquilante. Incluso más preferentemente, el agente alquilante es temozolomida.

20 Además, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso como un medicamento, preferentemente como un medicamento con actividad anticancerígena.

25 Aún en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o varios centros asimétricos y por tanto pueden existir como isómeros ópticos individuales o mezclas racémicas o diastereoisómeros. Por consiguiente, todos los posibles isómeros y sus mezclas de los compuestos de fórmula (I) se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Como se indica arriba, las sales de los compuestos de fórmula (I) se encuentran también dentro del alcance de la presente invención.

35 A menos que se especifique de otro modo, al referirse a los compuestos de fórmula (I) *per se* así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente invención incluye todos los isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

40 Si un centro quiral u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro quiral se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. En los casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles 45 carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros *cis* (Z) como los *trans* (E) se encuentran dentro del alcance de esta invención.

50 En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera en esta invención, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

Con el término “halógeno” se indica un flúor, cloro, bromo o yodo.

55 Con el término “ciano” se indica un residuo –CN.

Con el término “nitro” se indica un grupo –NO<sub>2</sub>.

60 Con el término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado”, se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, y similares.

Con el término “alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” se indica una cadena alifática de hidrocarburo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1- o 2-butenilo, y similares.

Con el término “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” se indica una cadena alifática de hidrocarburo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1- o 2-butinilo, y similares.

5 Con el término “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>” se indica, a menos que se especifique lo contrario, un anillo todo de carbono monocíclico de 3 a 7 miembros, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico  $\pi$  completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno.

10 Con el término “heterociclilo” se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 8 miembros, donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

15 El término “arilo” se refiere a un hidrocarburo mono-, bi- o poli-carbocíclico con sistemas de 1 a 4 anillos, opcionalmente también fundidos o unidos entre sí por enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es “aromático”, donde el término “aromático” se refiere a un sistema electrónico  $\pi$  completamente conjugado. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo, fenilo,  $\alpha$ - o  $\beta$ -naftilo o grupos bifenilo.

20 El término “heteroarilo” se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 8 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O S; el anillo heteroarilo opcionalmente también puede estar fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilo, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 2,3-dihydrobenzotiofenilo, benzopirano, 2,3-dihydrobenzoazinilo, 2,3-dihydroquinoxalinilo y similares.

30 De acuerdo con la presente invención y a menos que se indique lo contrario, cualquiera de los grupos R<sub>1</sub>-R<sub>3</sub> anteriores puede estar sustituido opcionalmente, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalquenoiloxi, heterocicililcarboniloxi, alquilidenaminoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloiloxycarbonilo, heterocicililoxycarbonil-amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicililcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicililaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonil alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicililaminocarbonilo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicililaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquiltiofosfonato. A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido también por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.

45 Con el término “alquilo polifluorado” o “alcoxi polifluorado” se indica cualquiera de los grupos alcoxi o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados anteriores los cuales están sustituidos por más de un átomo de flúor, como por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

50 Con el término “hidroxialquilo” se indica cualquiera de los alquilos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anteriores, que poseen un grupo hidroxilo como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares.

55 A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre es un nombre compuesto, como por ejemplo, arilamino se tiene que entender como construido de forma convencional a partir de las partes de las que deriva, p. ej. por un grupo amino el cual está sustituido por arilo, donde arilo es como se define arriba.

60 Asimismo, cualquiera de los términos como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, heterocicililcarbonilo, heterocicililcarbonilamino, cicloalquiloiloxycarbonilo y similares, incluyen grupos en los que las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterociclilo son como se define arriba.

65 En particular, en la definición anterior, “opcionalmente sustituido” significa que el grupo puede estar sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente a partir de grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo heterocicilil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o grupo alquilo heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano, nitro, NHCOR<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>,

NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, oxo (=O), SR<sub>7</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, NHSOR<sub>10</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupo alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

5 Todos estos sustituyentes pueden además estar sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupo arilo o heterociclilo, NHCOR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, oxo (=O), SR<sub>7</sub>, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se define arriba.

10 El término "sal farmacéuticamente aceptable" de los compuestos de fórmula (I) se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto precursor, por consiguiente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de adición ácida con ácidos inorgánicos u orgánicos, p. ej. ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, (D) o (L) láctico, oxálico, ascórbico, fumárico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, *p*-toluenosulfónico, isetiónico, succínico y salicílico.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen también las sales con bases inorgánicas u orgánicas, p. ej. metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferentemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

20 En una primera realización preferida, los compuestos de fórmula general (I) se caracterizan porque R<sub>1</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo, siendo los sustituyentes opcionales uno o varios halógenos, ciano, NHCOR<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, oxo (=O) o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo heterocicliil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, siendo los otros sustituyentes opcionales uno o varios halógenos, NHCOR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, oxo (=O), SR<sub>7</sub> o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, arilo, heterociclilo, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se define arriba.

25 En una segunda realización preferida, los compuestos de fórmula general (I) se caracterizan porque R<sub>1</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo, siendo los sustituyentes opcionales uno o varios halógenos, ciano, NHCOR<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, oxo (=O) o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo heterocicliil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, siendo los otros sustituyentes opcionales uno o varios halógenos, NHCOR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, oxo (=O), SR<sub>7</sub> o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, arilo, heterociclilo, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

30 R<sub>2</sub> es hidrógeno, COR<sub>4</sub> o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

35 y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se define arriba.

40 En una tercera realización preferida, los compuestos de fórmula general (I) se caracterizan porque R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

45 R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, NHCOR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

50 y R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se define arriba.

55 En una cuarta realización preferida, los compuestos de fórmula general (I) se caracterizan porque R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, NHCOR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

60 y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se define arriba.

En una quinta realización preferida, los compuestos de fórmula general (I) se caracterizan porque R<sub>1</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre heterociclilo, arilo y heteroarilo, siendo los sustituyentes opcionales uno o varios COR<sub>4</sub> o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo heterocicliil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y

alquilo heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, siendo los otros sustituyentes opcionales uno o varios átomos de halógeno, OR<sub>7</sub>, oxo (=O) o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

5 R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno;

R<sub>4</sub> es OR<sub>7</sub>;

10 R<sub>7</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o arilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, siendo los sustituyentes uno o varios halógenos;

R<sub>8</sub> es hidrógeno;

15 y R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>9</sub> son como se define arriba.

En una sexta realización preferida, los compuestos de fórmula general (I) se caracterizan porque R<sub>1</sub> es un grupo piperidinilo o fenilo opcionalmente sustituido, siendo los sustituyentes opcionales, uno o varios, COR<sub>4</sub> o un grupo también sustituido opcionalmente seleccionado entre metilo, etilo, propilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, ciclohexil-metilo, ciclohexenil-metilo, piperidinil-metilo, bencilo, piridil-metilo, pirrolil-metilo, pirazolil-metilo, imidazolil-metilo, tienil-metilo, indolil-metilo, tiazolil-metilo y furil-metilo o COR<sub>4</sub>; siendo los otros sustituyentes opcionales uno o varios átomos de bromo, flúor, cloro o grupos isopropilo, metilo, fenilo, morfolinilo, piperidinilo, hidroxil-metilo, OR<sub>7</sub>, u oxo (=O);

25 R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo metilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o flúor;

R<sub>4</sub> es OR<sub>7</sub>;

30 R<sub>7</sub> es hidrógeno, un grupo metilo, *tert*-butilo o bencilo opcionalmente sustituido, siendo los sustituyentes uno o varios átomos de flúor;

y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se define arriba.

35 Los compuestos (comp.) específicos de la presente invención o las sales de los mismos están listados abajo:

1. 3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,
- 40 2. 2-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,
3. 2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,
4. 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,
- 45 5. 2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,
6. 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,
- 50 7. 2-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,
8. 2-(1-metilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,
9. 1-metil-3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,
- 55 10. 1-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,
11. 2-(1-etilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,
- 60 12. 3-oxo-2-(1-propilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,
13. 2-(1-etilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,
- 65 14. 1-metil-3-oxo-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,

## ES 2 616 464 T3

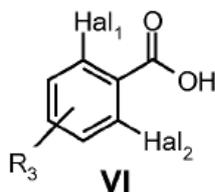
15. 3-oxo-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
16. 2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
5 17. 2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
18. 2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
19. 2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-6-fluoro-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
10 20. 6-fluoro-3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
21. 6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
15 22. 2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-6-fluoro-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
23. 2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
24. 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-6-fluoro-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
20 25. 2-[1-(4,4-diclorociclohexil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
26. 6-cloro-2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
25 27. 2-(1-ciclohexilazetidid-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
28. 2-(1-ciclohexilazetidid-3-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
29. 6-cloro-2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
30 30. 2-(1-ciclohexilazetidid-3-il)-6-fluoro-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
31. 2-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
35 32. 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
33. 2-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
34. 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
40 35. 3-oxo-2-(1-fenilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
36. 1-metil-3-oxo-2-(1-fenilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
45 37. 6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
38. 3-oxo-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
39. 1-metil-3-oxo-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
50 40. 6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-(1-fenilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
41. 3-oxo-2-[1-(tiofen-3-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
55 42. 3-oxo-2-[1-(1H-pirrol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
43. 6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-[1-(tiofen-3-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
44. 1-metil-3-oxo-2-[1-(1H-pirrol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
60 45. 2-[1-(furan-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
46. 3-oxo-2-[1-(piridin-4-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
65 47. 2-[1-(furan-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,

48. 1-metil-3-oxo-2-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 49. 3-oxo-2-[1-(piridin-3-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 5 50. 1-metil-3-oxo-2-[1-(piridin-4-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 51. 1-metil-3-oxo-2-[1-(piridin-3-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 52. 6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-[1-(piridin-4-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 10 53. 6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-[1-(piridin-3-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 54. 3-oxo-2-[4-(piridin-4-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 15 55. 1-etil-3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 56. 2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-1-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 57. 1-metil-3-oxo-2-[4-(piridin-4-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 20 58. 1-etil-6-fluoro-3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 59. 3-oxo-2-[4-(piridin-3-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 25 60. 6-fluoro-3-oxo-2-[4-(piridin-3-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 61. 6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-[4-(piridin-3-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 62. 3-oxo-2-[1-(tiofen-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 30 63. 1-metil-3-oxo-2-[1-(tiofen-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 64. 2-[1-(ciclohex-3-en-1-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 35 65. 2-[1-(ciclohex-3-en-1-ilmetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 66. 2-[1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 40 67. 2-[1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,

La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se definen arriba, mediante el uso de las rutas de reacción y los esquemas sintéticos descritos abajo, empleando las técnicas disponibles en la materia y los materiales de partida fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en los ejemplos siguientes, pero los expertos en la materia reconocerán que las preparaciones descritas pueden ser fácilmente adaptadas para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo mediante modificaciones aparentes para los expertos en la materia, por ejemplo protegiendo apropiadamente grupos interferentes, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones a las que se hace referencia aquí o conocidas en la técnica se reconocerá que tienen adaptabilidad para la preparación de otros compuestos de la invención.

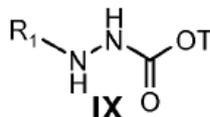
Los compuestos de esta invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos de acuerdo con procedimientos bien conocidos. Se apreciará que, donde se indican condiciones del proceso típicas o preferidas (*p. ej.*, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones), también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos rutinarios de optimización. Adicionalmente, como resultará aparente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para impedir que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. Los grupos protectores apropiados para varios grupos funcionales, así como las condiciones apropiadas para la protección y desprotección de grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en Green,





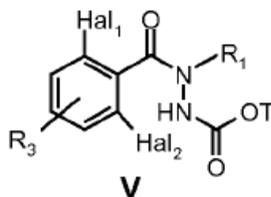
donde Hal<sub>2</sub> es halógeno como Cl, Br, I, diferente de Hal<sub>1</sub>, y R<sub>3</sub> y Hal<sub>1</sub> son como se define arriba, con una hidracina apropiada de fórmula (IX):

5



donde T es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y R<sub>1</sub> es como se define arriba;

10 Etapa c) Ciclación del compuesto resultante de fórmula (V):

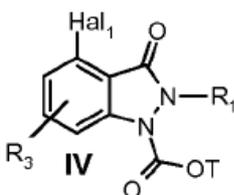


donde Hal<sub>1</sub>, Hal<sub>2</sub>, T, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba;

15

bien

Etapa d) ciano-des-halogenación del compuesto resultante de fórmula (IV):



20

donde Hal<sub>1</sub>, T, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba;

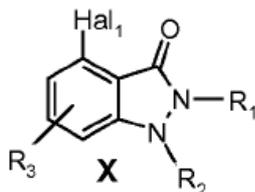
o

25

etapa f') primero, eliminación del grupo protector de nitrógeno de un compuesto de fórmula (IV) como se define arriba;

etapa d') después, ciano-des-halogenación del compuesto resultante de fórmula (X):

30

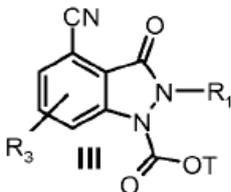


donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, Hal<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba;

35

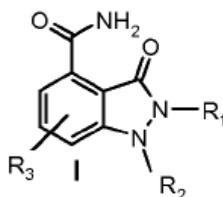
bien

etapa e) primero hidrólisis del compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa d):



5 donde T, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba;

etapa f) después eliminación del grupo protector de nitrógeno del compuesto resultante de fórmula (I)

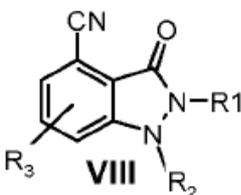


10 donde R<sub>2</sub> es COR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> es OR<sub>7</sub> y R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub> arilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>lineal o ramificado; y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba;

15 o

etapa f') primero eliminación del grupo protector de nitrógeno de un compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa d);

20 etapa e') después hidrólisis del compuesto resultante de fórmula (VIII):



25 donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba, para rendir el compuesto de fórmula (I) donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba;

convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

30 También un compuesto intermedio de fórmula (VIII) o (X) como se define arriba se puede convertir en un compuesto diferente de fórmula (VIII) o (X) respectivamente.

35 Las reacciones químicas conocidas para las posibles conversiones de los compuestos de fórmula (I), (VIII) o (X) como se define arriba respectivamente en compuestos diferentes de fórmula (I), (VIII) o (X) como se define arriba son, por ejemplo:

1Cv) desprotección de un compuesto de fórmula (I), (VIII) o (X) como se define arriba;

40 2Cv) aminación reductiva de un compuesto de fórmula (I), (VIII) o (X) como se define arriba;

3Cv) derivatización de un compuesto de fórmula (I), (VIII) o (X) como se define arriba.

45 Todos los procesos anteriores son procesos análogos que se pueden llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos y bajo condiciones apropiadas conocidas en la técnica.

La síntesis de un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con los procesos sintéticos descritos arriba, se puede llevar a cabo de forma secuencial, por la cual cada intermedio se aísla y purifica mediante técnicas de purificación estándar, como por ejemplo, cromatografía en columna, antes de llevar a cabo la siguiente reacción. Alternativamente, dos o más etapas de la secuencia sintética se pueden llevar a cabo en un denominado procedimiento "one-pot", conocido en la técnica, por el cual sólo se aísla y purifica el compuesto resultante de dos o más etapas.

De acuerdo con la etapa a), un compuesto de fórmula (VI) se puede obtener por halogenación de un compuesto de fórmula (VII) de diferentes formas y en diferentes condiciones experimentales conocidas en la técnica. Preferentemente esta reacción se lleva a cabo con bromuro de tetrabutilamonio y/o yodo en presencia de bis(trifluoroacetato) de fenilyodo(III) o diacetato de fenilyodo(III) como fuente de halógeno, en un disolvente apropiado, como por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o dicloroetano, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas. El catalizador es normalmente un metal, más a menudo un derivado de paladio como, por ejemplo, cloruro de paladio(II) o acetato de paladio(II).

De acuerdo con la etapa b), un compuesto de fórmula (V) se puede obtener a partir de un compuesto de fórmula (VI) en presencia de un compuesto de fórmula (IX) de diferentes formas y condiciones experimentales conocidas en la técnica de las reacciones de condensación. Un compuesto de fórmula (VI) puede reaccionar con un compuesto de fórmula (IX), en presencia de un agente activante como, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), dicitclohexil carbodiimida (DCC), diisopropil carbodiimida, sal del ácido clorhídrico de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDC), opcionalmente en presencia de hidroxibenzotriazol (HOBt). Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, diclorometano, 1,4-dioxano, en presencia de un secuestrante de protones, como por ejemplo piridina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo, durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas. Más preferentemente, un compuesto de fórmula (V) se puede obtener a partir de un compuesto de fórmula (VI) en presencia de un compuesto de fórmula (IX) mediante una secuencia de dos reacciones. La primera reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo en un disolvente apropiado, como tetrahidrofurano o diclorometano con o sin aditivos como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 24 horas. La segunda etapa se lleva a cabo preferentemente en presencia de trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o *N*-metilmorfolina, en un disolvente apropiado como por ejemplo tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la etapa c), la ciclación de un compuesto de fórmula (V) para rendir un compuesto de fórmula (IV) se puede llevar a cabo de diferentes formas y en diferentes condiciones experimentales conocidas en la técnica. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base como potasio, cesio o carbonato de cesio, hidróxido potásico o sódico y reactivos como yoduro de cobre, L-prolina o 1,10-fenantrolina en un disolvente apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, etanol, 3,3,3-trifluoroetanol y 1-pentanol, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 3 horas hasta aproximadamente 48 horas.

De acuerdo con la etapa d), la conversión de un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (III) se puede llevar a cabo de diferentes formas, de acuerdo con métodos convencionales para las reacciones de cianación. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en presencia de cianuro de cobre(I) o cinc(II) o hexacianoferrato(II) de potasio como fuente de ciano en un disolvente apropiado como, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, xileno, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o una mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas. Si es necesario un catalizador, normalmente es un metal, más a menudo un derivado de paladio como, por ejemplo, cloruro de paladio(II), acetato de paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris(dibenzilidenacetona)dipaladio(0). Si es necesario un ligando, normalmente es una fosfina o una sal de fosfina como, por ejemplo, trifenilfosfina, tri-*p*-tolilfosfina, triciclohexilfosfina, triisopropilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y similares. La reacción se puede realizar en presencia de una base apropiada, como por ejemplo, carbonato de sodio, potasio o cesio, fluoruro de cesio. Si es necesario un entorno reductor, se puede obtener preferentemente con metal elemental como, por ejemplo, cinc metal.

De acuerdo con la etapa d') la transformación de un compuesto de fórmula (X) en un compuesto de fórmula (VIII) se puede llevar a cabo de diferentes formas y en diferentes condiciones experimentales. Preferentemente se lleva a cabo de forma análoga a la indicada para la etapa d).

5 De acuerdo con la etapa e) la hidrólisis de un compuesto de fórmula (III) para rendir un compuesto de fórmula (I) se puede llevar a cabo de diferentes formas, de acuerdo con métodos convencionales para la transformación de un grupo ciano en amida. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado como, por ejemplo, metano, etanol, *n*-butanol, 1,4-dioxano, tolueno, agua, o una mezcla de los mismos, en presencia de un ácido o base apropiados, como por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, cloruro de indio, hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio o un reactivo apropiado como peróxido de hidrógeno, perborato sódico o acetaldoxima. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas.

15 De acuerdo con la etapa f) un compuesto de fórmula (I) se puede convertir en el correspondiente compuesto de fórmula (I) mediante desprotección del átomo de nitrógeno de acuerdo con métodos convencionales permitiendo la hidrólisis selectiva de *terc*-butoxicarbonilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo, grupos protectores de feniletilo. Preferentemente esta reacción transcurre bajo condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido orgánico o inorgánico como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o metanosulfónico, en un disolvente apropiado como diclorometano, 1,4-dioxano, un alcohol inferior, como metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas. De forma alternativa, esta reacción se lleva a cabo bajo condiciones de reducción, como por ejemplo en presencia de hidrógeno molecular y un catalizador de hidrogenación en un disolvente apropiado como etanol, metanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El catalizador es usualmente un metal, más a menudo un derivado de paladio como, por ejemplo, paladio o carbono, hidróxido de paladio o negro de paladio. Más preferentemente, la eliminación del grupo protector base-lábil se puede llevar a cabo usando una base como carbonato de potasio, sodio o cesio, hidróxido de potasio o sodio, piridina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente apropiado como metanol, etanol, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas.

De acuerdo con la etapa f') la transformación de un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (VIII) se puede llevar a cabo de diferentes formas y en diferentes condiciones experimentales. Preferentemente se lleva a cabo de forma análoga a la indicada para la etapa f).

35 De acuerdo con la etapa f') la transformación de un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (X) se puede llevar a cabo de diferentes formas y en diferentes condiciones experimentales. Preferentemente se lleva a cabo de forma análoga a la indicada para la etapa f).

40 De acuerdo con la etapa e') la transformación de un compuesto de fórmula (VIII) en un compuesto de fórmula (I) se puede llevar a cabo de diferentes formas y en diferentes condiciones experimentales. Preferentemente se lleva a cabo de forma análoga a la indicada para la etapa e).

45 De acuerdo con la conversión descrita en 1Cv), la desprotección de un compuesto de fórmula (I), (VIII) o (X) se puede llevar a cabo de diferentes formas y en diferentes condiciones experimentales. La eliminación del grupo protector base-lábil se puede llevar a cabo usando una base como carbonato de potasio, sodio o cesio, hidróxido de potasio o sodio, piridina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente apropiado como metanol, etanol, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas. La hidrólisis selectiva de bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo, grupos protectores de feniletilo, transcurre bajo condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido orgánico o inorgánico como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o metanosulfónico, en un disolvente apropiado como diclorometano, 1,4-dioxano, un alcohol inferior, como metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas. Alternativamente, esta reacción se lleva a cabo bajo condiciones de reducción, como por ejemplo en presencia de hidrógeno molecular y un catalizador de hidrogenación en un disolvente apropiado como etanol, metanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El catalizador es usualmente un metal, más a menudo un derivado de paladio como, por ejemplo, paladio o carbono, hidróxido de paladio o negro de paladio. Preferentemente, si el grupo protector es *terc*-butoxicarbonilo, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético en un disolvente apropiado como dioxano, diclorometano, tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas.

65 De acuerdo con la conversión descrita en 2Cv), la aminación reductiva de un compuesto de fórmula (I), (VIII) o (X) se puede llevar a cabo de diferentes formas y en diferentes condiciones experimentales. Preferentemente, esta

reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, como por ejemplo, metanol, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, diclorometano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor apropiado como, por ejemplo, borohidruro sódico, borohidruro tetraalquilamonio, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, triacetoxi borohidruro tetrametilamonio y en presencia de un catalizador ácido o básico, como por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, cloruro de cinc, bromuro de cinc, cloruro de estaño(IV), cloruro de titanio(IV), trifluoruro de boro o trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina a una temperatura en el intervalo entre aproximadamente 0°C hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la conversión descrita en 3Cv), la derivatización de un compuesto de fórmula (I), (VIII) o (X) se puede llevar a cabo de diferentes formas y en diferentes condiciones experimentales. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, como por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, éter dietílico, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetoxietano, en presencia de una base apropiada, como por ejemplo, hidruro sódico o potásico, hidróxido sódico o potásico, carbonato de sodio, potasio o cesio, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina y similares, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 24 horas. El agente alquilante es normalmente un derivado de halógeno o de sulfonato; más a menudo el grupo saliente es un cloruro, bromuro, yoduro, *p*-toluensulfonato, trifluorometanosulfonato o anión metanosulfonato. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones de acoplamiento mediadas por metal, en presencia de un derivado de halógeno aromático o heteroaromático como cloruro, bromuro, yoduro. Preferentemente, se lleva a cabo en un disolvente apropiado como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetoxietano, dioxano, con el uso de una cantidad catalítica de acetato de paladio, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), tris(dibenzilidenacetona)dipaladio(0), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XANTPHOS) y una base como, por ejemplo, fosfato potásico, carbonato de potasio o cesio a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 150°C y durante un periodo de tiempo en el intervalo entre 2 horas hasta aproximadamente 24 horas.

Los indazoles sustituidos se pueden preparar utilizando procedimientos estándar en síntesis orgánica como los descritos, por ejemplo, en Smith, Michael – March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure – 6ª Edición, Michael B. Smith y Jerry March, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 2007. Es conocido por el experto en la técnica que la conversión de una función química en otra puede requerir que uno o varios centros reactivos del compuesto que contiene la función se protejan para evitar reacciones secundarias no deseadas. La protección de dichos centros reactivos y su posterior desprotección al final de las conversiones sintéticas, se puede conseguir siguiendo los procedimientos estándar descritos, por ejemplo, en: Green, Theodora W. y Wuts, Peter G.M. – Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1999.

En los casos en que un compuesto de fórmula (I) contiene uno o varios centros asimétricos, dicho compuesto se puede separar en sus isómeros mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Estos procedimientos comprenden técnicas cromatográficas estándar, incluyendo cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral, o cristalización. Se describen métodos generales para la separación de compuestos que contienen uno o varios centros asimétricos, por ejemplo, en Jacques, Jean; Collet, André; Wilen, Samuel H., - Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1981.

Como se afirma anteriormente, un compuesto de fórmula (I) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) que se obtiene como una sal se puede convertir en su correspondiente base o ácido libre de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por los expertos.

Los materiales de partida del proceso de la presente invención, p. ej. compuestos de fórmula (VII), están disponibles comercialmente o se pueden preparar utilizando métodos bien conocidos. Los compuestos de fórmula general (IX) bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar usando métodos bien conocidos, por ejemplo mediante alquilación (véase, por ejemplo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 6572-6576) o aminación reductiva (véase, por ejemplo, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 3517-3531) de hidracinas protegidas con la fuente de R<sub>1</sub> apropiada o mediante la protección de la hidracina (desprotegida) ya sustituida (véase, por ejemplo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 5499-5503).

## **FARMACOLOGÍA**

PARP-1 es una polimerasa inducida por daños en el ADN que cataliza la hidrólisis de NAD<sup>+</sup> en nicotinamida y ADP-ribosa, y a continuación utiliza esta última para sintetizar ácidos nucleicos ramificados en forma de polímeros poli(ADP-ribosa). *In vivo*, la proteína poli(ADP-ribosilada) más abundante es la propia PARP-1, seguida de las histonas. PARP-1 es responsable del 90% de esta actividad inducida por el daño en el ADN, mientras que el 10% restante se debe a PARP-2.

65

Ensayo bioquímico

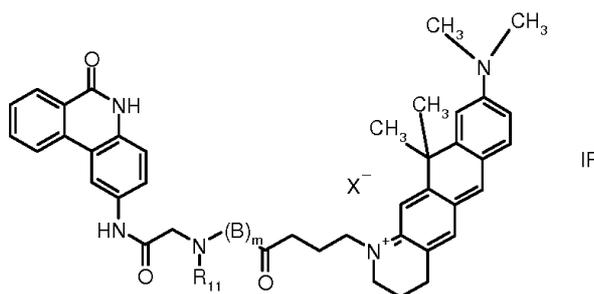
La evaluación de la afinidad de los compuestos ensayados y su selectividad respecto a las diferentes isoformas de interés de PARP se valoró en un ensayo de desplazamiento.

La identificación de compuestos capaces de unir varias proteínas PARP se lleva a cabo mediante un método de cribado que incluye las siguientes etapas:

a) proporcionar una mezcla de reacción que contiene:

la isoforma de proteína PARP bajo investigación,

un compuesto de fórmula (IP):



donde  $R_{11}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, B es un grupo  $(CH_2)_n-NH$  donde n va de 2 a 6; m es 0 o 1 y  $X^-$  es un contraión, y

diluciones en serie del compuesto de ensayo;

b) comparando la señal de polarización generada en ausencia del compuesto de ensayo con la generada en presencia de diferentes concentraciones del compuesto de ensayo, y

c) evaluando la capacidad del compuesto de ensayo de desplazar el compuesto de fórmula (IP), tal y como se define arriba, indicado por una disminución del nivel de polarización de fluorescencia.

Preferentemente, para el método de cribado citado anteriormente, se prefiere que tanto la proteína PARP como la muestra derivada de 5H-fenantridin-6-ona de fórmula (IP) estén mezcladas previamente, o bien, que la proteína PARP y el compuesto de ensayo estén mezclados previamente. En un método de cribado especialmente preferido, las proteínas PARP son PARP-1, PARP-2 y PARP-3. El término "proteína PARP" incluye las proteínas nativas de longitud completa así como fragmentos de las mismas. Más preferentemente,  $R_{11}$  es hidrógeno o metilo, m es 0 o 1; si m es 1, n es 3 o 6,  $X^-$  es trifluoroacetato. El derivado de muestra 5H-fenantridin-6-ona (IP) se seleccionó por su capacidad para unirse a las proteínas PARP, tanto las proteínas nativas de longitud completa así como fragmentos de las mismas.

La señal de polarización se puede medir, p.ej., mediante un lector de placas como el Sapphire2 (Tecan). El análisis de datos se llevó a cabo, p.ej., mediante el uso del software Dynafit. Los datos de desplazamiento se ajustaron a un modelo logístico de cuatro parámetros (4PL), o modelo Hill-Slope, p.ej., utilizando hojas de cálculo de Excel (Microsoft Inc. Seattle, USA). El ensayo se utilizó para evaluar los compuestos de la presente invención. La capacidad de desplazamiento de los compuestos de fórmula (I) está en correlación con la afinidad de los compuestos por el centro activo para NAD de la enzima. Las sondas específicas de fórmula (IP) utilizadas en el ensayo son:

P1. Trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-(3-{[metil-[6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoyl]-metil]-carbamoyl}-propil)-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio;

P2. Trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-[3-(3-[[[6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoyl]-metil]-amino]-propilcarbamoyl)-propil]-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio;

P3. Trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-[3-(6-[[[6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoyl]-metil]-amino]-hexilcarbamoyl)-propil]-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio;

Un compuesto de fórmula (IP) como se define arribase puede preparar mediante como se describe en el documento WO 2010/133647.

El ensayo se basa en el uso de una sonda de fórmula (IP) que se une al centro activo de NAD y se aprovecha del cambio significativo en la señal de polarización observada tras la unión de la sonda a PARP-1, -2 y -3. La capacidad de la sonda de fórmula (IP) para unir PARP-1, -2 y -3 de longitud completa se ha divulgado previamente (documento WO 2010/133647). El ensayo ha sido validado como se describe en el documento WO 2010/133647.

Las constantes de afinidad de unión (Kd) y DC<sub>50</sub>s (la concentración del compuesto a la cual la señal de polarización disminuye un 50% comparada con los controles sin tratamiento) de los compuestos de prueba se pueden determinar tal y como se explica en el documento WO 2010/133647. El ensayo, mediante el uso de la sonda P1 o la sonda P3, se utilizó para evaluarla potencia bioquímica de los compuestos de fórmula (I), tal y como se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	PARP-1(DC <sub>50</sub> μM)	PARP-1(Kd μM)*	PARP-2(DC <sub>50</sub> μM)	PARP-2(Kd μM)	PARP-3(DC <sub>50</sub> μM)	PARP-3(Kd μM)
(1)	<0,25†	0,08	1,5	0,78	0,58	-
(2)	<0,25	0,05	2	1,49	>10	-
(3)	<0,25	0,06	>10	-	>10	-
(4)	<0,25	0,06	>10	-	>10	-
(5)	<0,25	<0,01†	0,91	0,54	2,15	-
(6)	<0,25	<0,01	3,95	1,88	2,34	-
(7)	<0,25	<0,01	<0,25	0,05	2,58	-
(8)	<0,25	0,14	<0,25	0,04	2,75	-
(9)	<0,25	0,014	<0,25	0,14	0,45	-
(14)	<0,25	0,011	<0,25	0,03	>10	-
(16)	0,49	0,22	2,57	-	>10	-
(18)	<0,25	<0,01	<0,25	-	2,88	-
(20)	<0,25	<0,01	0,5	0,3	0,25	0,05
(21)	<0,25	<0,01	<0,25	0,07	0,22	0,04
(22)	<0,25	<0,01	0,79	0,5	0,7	0,27
(23)	<0,25	0,03	5,94	5	>10	-
(31)	0,26	0,06	>10	-	>10	-
(33)	<0,25	0,022	>10	-	2,9	-
(62)	<0,25	0,022	>10	-	0,46	-
(65)	<0,25	0,011	>10	-	1,78	-
(64)	<0,25	0,12	4,19	-	>10	-
(66)	<0,25	0,14	>10	-	0,58	-
(63)	<0,25	<0,01	3,56	-	1,42	-
(67)	<0,25	0,015	2,29	-	2,56	-

\*Ensayo ejecutado con el compuesto P3 como sonda. En el resto de casos se utilizó el compuesto P1 como sonda.

† Límites de sensibilidad del ensayo basados en un error de ajuste < 50%.

A partir de los datos anteriores, resulta evidente para un experto en la técnica que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son muy potentes como inhibidores de PARP-1 y extremadamente selectivos frente a PARP-2 y PARP-3 (compárense los valores de DC<sub>50</sub> y Kd de PARP-1, PARP-2 y PARP-3 en la Tabla 1 anterior).

#### Ensayo celular

#### Ensayo PAR

La actividad celular de los inhibidores de PARP-1 se evaluó mediante la medición de la inhibición de la formación de PAR inducida por peróxido de hidrógeno en células HeLa (ECACC). Los niveles celulares de PAR se midieron mediante inmunocitoquímica, y se cuantificaron utilizando un instrumento ArrayScan vTi (Cellomics Thermo Scientific).

Los estudios se realizaron como sigue: se sembraron 6000 células/pocillo en placas de 96 pocillos (Perkin Elmer) en MEM/10% FCS y se incubaron durante 24 horas a 37°C, con un 5% de dióxido de carbono. Se añadieron los compuestos a evaluar a la concentración requerida durante 30 minutos. Se indujo daño en el ADN mediante la adición de peróxido de hidrógeno a una concentración de 0,1 mM durante 15 min. Las curvas de concentración se prepararon en MEM/10% FCS a partir de compuestos estándar en DMSO, y la concentración final de DMSO fue 0,002% (v/v). Se prepararon pocillos duplicados para cada punto de concentración con una concentración más alta típica del compuesto de 20 µM y una dilución en serie de 1:3. Se secaron las placas y se fijaron añadiendo una solución de metanol-acetona (70:30) fría durante 15 min a temperatura ambiente, se aspiró la solución fijadora y se secaron los pocillos con aire durante 5 min y a continuación se deshidrataron en PBS. Los sitios de unión no específicos se bloquearon mediante la incubación de los pocillos durante 30 min en PBS conteniendo FBS 5% (p/v) y tween20 0,05%. Se incubaron entonces los pocillos durante 1 hora a temperatura ambiente en PBS conteniendo anticuerpo monoclonal de ratón anti PAR (Anti-PAR, ratón mAb 10H, Tulip Cat N° 1020) diluido 1:200 en solución bloqueante. Después de 3 lavados con PBS, se incubaron los pocillos en PBS, 5% (p/v) FBS y Tween20 0,05% conteniendo 2 µg/mL de anticuerpo secundario Cy2-conjugado de cabra anti-ratón (Amersham Pharmacia Biotech cat. N° PA 42002) (Absorción máxima a 489 nm fluorescencia máxima a 506 nm) y 1 µg/mL de DAPI (Absorción máxima a 359 nm fluorescencia máxima a 461 nm) (4',6-diamidino-2-fenilindol dilactato) (Sigma cat. N° D9564), un colorante de alta sensibilidad para la tinción de ácidos nucleicos. Después de 3 lavados adicionales con PBS, se comprobó la inmunoreactividad celular PAR utilizando el instrumento ArrayScan vTi, con un objetivo Zeiss 10X 0,5 N.A., y aplicando el algoritmo Cytotoxicity.V3 (Cellomics/ThermoFisher) con un filtro XF100. Al menos 10 campos, correspondientes a al menos 900 células, se leyeron para cada pocillo. Los valores de IC<sub>50</sub> representan la concentración del compuesto a la cual la señal celular PAR disminuye un 50% comparada con los controles sin tratamiento.

Se utilizó la siguiente fórmula:

$$IC_{50} = Fondo + (Pico-Fondo)/(1+10^{((LogEC_{50}-X))});$$

X es el logaritmo de la concentración. IC<sub>50</sub> es la respuesta; IC<sub>50</sub> comienza en el fondo y llega hasta el pico con una forma sigmoide.

Según los ensayos anteriores, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención inhibieron la formación de PAR con valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 1 µM, como se representa en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	Ensayo PAR(IC <sub>50</sub> µM)	Compuesto	Ensayo PAR(IC <sub>50</sub> µM)
(2)	0,24	(22)	0,015
(3)	0,23	(23)	0,34
(4)	0,15	(24)	0,095
(5)	0,026	(31)	0,19
(6)	0,10	(33)	0,07
(7)	0,13	(62)	0,13
(8)	0,6	(63)	0,15
(9)	0,05	(64)	0,044
(14)	0,13	(65)	0,23
(16)	2,5	(66)	1,3
(18)	0,023		

Ensayo de formación de colonias

Se cultivaron células mutadas BRCA-1 de cáncer de mama MDA-MB-436 con una densidad de 600 células/cm<sup>2</sup> en medio RPMI suplementado con suero bovino fetal al 10%. Se añadieron diferentes dosis de compuestos 24 horas más tarde, comenzando desde una concentración de 10 µM en duplicados. Diez días más tarde, se fijaron las células y se tiñeron con cristal violeta. Se contaron las colonias utilizando escáner de infrarrojo (Odyssey Li-Cor). Se calculó el IC<sub>50</sub> antiproliferativo utilizando Prism.

Farmacocinética

El perfil farmacocinético y la biodisponibilidad oral de los compuestos se había investigado en ratón (Balb, Nu/Nu, Harlan, Italia) en estudios farmacocinéticos ad hoc. Los compuestos se formularon en tween80 10%/dextrosa para la administración de bolo intravenoso mientras que las administraciones orales se llevaron a cabo utilizando los compuestos formulados en metilcelulosa 0,5%. Se dio una administración simple con una dosis de 10 mg/kg, y se emplearon 3 animales macho para cada ruta. Todas las muestras de sangre se tomaron de la vena retro-orbital cada 5 minutos, 30 minutos, 1 hora, 3 horas, 6 horas y 24 horas después de la administración oral. Las muestras de plasma se prepararon mediante la precipitación de proteínas plasmáticas añadiendo 200 µL de acetonitrilo a 20 µL de plasma en una placa de 96 pocillos. Después de cerrar y mezclar con agitador vorticial, se centrifugó la placa durante 15 minutos a 4000 rpm. Se consideró el sobrenadante como extracto final y se inyectó en un sistema LC-MS-MS (sistema UPLC: Waters Acquisity utilizando una columna analítica BEH C18 50x2,1 mm 1,7 µm; instrumento MS: Waters TQD con fuente de electrospray operando en modo ion positivo). El límite inferior de cuantificación es de 5,0 ng/mL, el límite superior es de 5000 ng/mL. Se utilizó un método no compartimentado (regla trapezoidal lineal y análisis de regresión lineal de las concentraciones de plasma transformadas con logaritmo natural vs datos de tiempo). La biodisponibilidad absoluta (F) se calculó a partir de la relación entre dosis oral e IV (intravenosa) de los valores normalizados de plasma ABC (área bajo la curva).

Las abreviaturas utilizadas aquí tienen los siguientes significados:

ABC (área bajo la curva de la concentración de plasma vs tiempo hasta la última concentración detectable)

Cl (depuración de plasma)

C<sub>max</sub> (concentración de plasma máxima)

T<sub>1/2</sub> (vida media terminal)

V<sub>dss</sub> (volumen de distribución en estado estacionario)

Algunos compuestos representativos de los compuestos de fórmula (I) se evaluaron frente a sus parámetros farmacocinéticos tal y como se informa respecto a sus valores medios en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	CL (bolo IV) ml/min/kg	V <sub>dss</sub> (bolo IV) L/Kg	AUC (oral)µM·horas	C <sub>max</sub> (oral)µM	T <sub>1/2</sub> (oral)horas	F en AUC%
(3)	17,8	1,3	14,35	5,6	1,77	67
(5)	41	4,3	10,58	4,77	1,89	109
(6)	52,7	2,9	3,87	3,07	1,13	49
(22)	38,7	6,4	12,76	4,72	2,25	150
(65)	53,8	3,4	4,06	1,93	1,16	50

De la tabla anterior, resulta claro para la persona experta en la materia que los compuestos de fórmula (I) poseen de buenos a excelentes perfiles farmacocinéticos y biodisponibilidad oral.

#### Estudios de eficacia *in vivo*

Se mantuvieron ratones macho Nu/Nu atómicos CD1, provenientes de Charles River (Italia),- de acuerdo con la directiva del Consejo de las Comunidades Europeas nº 86/609/EEC respecto a la protección de animales utilizados para la experimentación u otros fines científicos-, en cajas con cobertura de papel de filtro, comida, agua, lecho esterilizado y agua acidulada. Se implantaron subcutáneamente fragmentos de tumores de cáncer pancreático humano Capan-1. Cada grupo incluía siete animales. El tratamiento comenzó un día después de la aleatorización. Los compuestos de fórmula (I) se administraron por vía oral como una suspensión de metocel. Se midió regularmente durante los experimentos, la dimensión del tumor utilizando calibradores y se calculó la masa del tumor tal y como se describe en Simeoni M. et al., Cancer Res 2004, 64, 1094-1101. La inhibición del crecimiento del tumor (TGI, %) se calculó de acuerdo con la ecuación: %TGI = 100 - (peso medio del tumor del grupo tratado / peso medio del tumor del grupo de control)\*100.

Un compuesto representativo de fórmula (I), comp. 3, se evaluó respecto a su actividad anti-tumoral con el modelo de ratón mutado Capan-1 BRCA-2 en combinación con temozolomida. Se administró comp. 3 mediante ruta oral a una dosis de 200 mg/kg en los días 3, 4, 5, 6, 7 y 8. El crecimiento del tumor y el peso corporal se midieron cada 3 días. El crecimiento del tumor se evaluó mediante calibrador. Se registraron los dos diámetros y se calculó el peso del tumor de acuerdo con la siguiente fórmula: longitud (mm) × anchura<sup>2</sup> / 2. Se evaluó el efecto del tratamiento

5 antitumoral como el retraso en el comienzo del crecimiento exponencial del tumor comparada con solo temozolomida (para ver referencias Anticancer Drugs 1996, 7, 437-460). Este retraso (Valor T-C) se definió como la diferencia del tiempo (en días) requerido por el grupo de tratamiento (T) y el grupo de control (C) para alcanzar un tamaño predeterminado (1 g). Se evaluó la toxicidad en base a la reducción del peso corporal y la tasa de supervivencia animal. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4

Tratamiento	TGI max (%)	BWL (%)	T-C (días)	Toxicidad
Temozolomida 50 mg/kg*	13	2	1	0/7
Temozolomida 50 mg/kg* comp. 3 200 mg/kg**	79	8	24	0/7

10 \*Tratamientos realizados por vía oral una vez al día en los días 3, 4, 5, 6, 7 y 8.

\*\*Tratamientos con el comp. 3 realizados por vía oral en los días 1 al 12 diariamente, los tratamientos de temozolomida una vez al día en los días 3, 4, 5, 6, 7 y 8.

15 El retraso T-C observado cuando se combinó el comp. 3 con temozolomida demostró ser superior al retraso correspondiente observado con solo temozolomida.

De los datos anteriores, resulta evidente para el experto en la materia que los compuestos de fórmula (I) poseen buenas actividades de inhibición del crecimiento del tumor en combinación con agentes citotóxicos.

20 Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) útiles en terapia.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para su administración a mamíferos, p.ej. a humanos, se puede administrar por las vías habituales y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso, las condiciones del paciente y la vía de administración.

25 Por ejemplo, una dosis adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede oscilar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 mg por dosis, de 1 a 5 veces diarias. Los compuestos de la invención pueden ser administrados en una variedad de formas de dosificación, p.ej., oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, grageas o comprimidos recubiertos con película, soluciones líquidas o suspensiones; 30 rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p.ej., intramuscularmente, o a través de inyecciones o infusiones intravenosas y/o intratecales y/o intraespinales.

35 Tal y como se menciona anteriormente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas comprendiendo un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede ser un portador o un diluyente.

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el principio activo, diluyente, p.ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o patata; lubricantes, p.ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; 45 agentes aglutinantes, p.ej., almidones, goma arábiga, gelatina de metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p.ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolatos de almidón sódico; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes como la lecitina, polisorbatos, lauril sulfatos; y en general, sustancias no-tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden ser manufacturadas de forma conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulado, compresión, grajeado o recubrimiento con película.

50 Las dispersiones de líquidos para la administración oral pueden ser, p.ej., jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol o sorbitol.

55 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplo de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p.ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p.ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

60 Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como portador, agua estéril o preferiblemente en forma de soluciones acuosas, salinas, isotónicas, estériles, o pueden contener propilenglicol como portador.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p.ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un surfactante de polioxietilen sorbitano de éster de ácido graso o lecitina.

### **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

5 Para una referencia a cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y las reivindicaciones. En referencia a los ejemplos a continuación, los compuestos de la presente invención fueron sintetizados utilizando métodos descritos en la misma, u otros métodos, los cuáles son sobradamente conocidos en la técnica.

10 Las formas cortas y abreviaturas usadas aquí tienen los siguientes significados:

$\mu$ M (micromolar)

15  $\mu$ L (microlitro)

$\mu$ m (micrometro)

mol (moles)

20 mM (milimolar)

mmol (milimoles)

25 g (gramos)

mg (miligramos)

DC<sub>50</sub> (la mitad de la concentración máxima de desplazamiento)

30 IC<sub>50</sub> (la mitad de la concentración máxima de inhibición)

PAR (poli(ADP-ribosa))

35 MEM (Medio esencial mínimo)

FCS (Suero fetal de ternero)

FBS (Suero fetal bovino)

40 PBS (Tampón fosfato salino)

LC-MS (Cromatografía líquida-Espectrometría de masas)

45 HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución)

TLC (cromatografía de capa fina)

MHz (megahercio)

50 Hz (hercio)

DMSO (dimetilsulfóxido)

55 ESI (ionización de electroespray)

Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin imponer ninguna limitación a la misma, se presentan los siguientes ejemplos.

60 Tal y como se utilizan aquí, los símbolos y convenciones utilizados en los procesos, los esquemas y los ejemplos son consistentes con aquellos utilizados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, en el *Journal of the American Chemical Society* o en el *Journal of Biological Chemistry*.

65 A menos que se indique de otro modo, todos los materiales se obtuvieron del mejor grado de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Los disolventes anhidros como *N,N*-dimetilformamida,

tetrahidrofurano, diclorometano y tolueno se obtuvieron de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que implicaban compuestos sensibles al aire o a la humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno o argón.

### Purificación general y métodos analíticos

Se llevó a cabo cromatografía flash en gel de sílice (Merck grado 9395, 60 Å). El HPLC se realizó en una columna Waters X Terra RP18 (4,6 x 50 mm, 3,5 µm) utilizando un sistema HPLC Waters 2790 equipado con un detector Waters PDA 996 y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZQ de cuadrupolo simple, equipado con una fuente de ionización de electroespray (ESI). La fase móvil A fue tampón acetato amónico 5 mM (pH 5,5 con ácido acético-acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B fue agua-acetonitrilo (5:95). El gradiente fue de 10 a 90% en B en 8 minutos, manteniendo a 90% en B durante 2 minutos. La detección UV fue 220 y 254 nm. El flujo fue de 1 mL/min. El volumen de inyección 10 µL. Cribado completo, intervalo de masas de 100 a 800 amu. El voltaje de capilaridad fue de 2,5 kV; la temperatura de la fuente fue 120 °C; el cono de 10 V. Los tiempos de retención (t.r.HPLC) se dan en minutos a 220 nm o 254 nm. Las masas se dan como relación m/z.

Cuando fue necesario, los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativo en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 µm) o en una columna Waters X Terra RP18 (30 x 150 mm, 5 µm) utilizando un HPLC 600 Waters preparativo equipado con un detector Waters PDA 996 y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZMD de cuadrupolo simple, ionización de electroespray, modo positivo. La fase móvil A fue agua-ácido trifluoroacético 0,01% y la fase móvil B fue acetonitrilo. El gradiente fue de 10 a 90% en B en 8 min, manteniendo 90% en B durante 2 min. El flujo fue de 20 mL/min. Alternativamente, la fase móvil A fue agua-hidróxido amónico 0,1% y la fase móvil B fue acetonitrilo. El gradiente fue de 10 a 100% en B en 8 min, manteniendo 100% en B durante 2 min. El flujo fue de 20 mL/min.

Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN se realizaron en DMSO-d<sub>6</sub> en un Varian Inova 400, 500 y 600 operando respectivamente a 400,5, 499,8 y 599,9 MHz.

### Ejemplo 1

#### Etapa a

#### Ácido 2-bromo-6-yodobenzoico (VI)

Hal<sub>1</sub> = Br; Hal<sub>2</sub> = I; R<sub>3</sub> = H

Se disolvieron ácido 2-bromobenzoico (20,1 g, 100 mmol), acetato de paladio (II) (1,12 mg, 5 mmol), yodobenceno diacetato (38,64 g, 120 mmol) y yodo elemental (30,48 g, 120 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (240 mL) y se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con éter metil-*tert*-butílico y ácido clorhídrico 2M y se lavó con una solución acuosa de metabisulfito sódico. La fase orgánica se extrajo con hidróxido sódico 2M y la fase acuosa básica resultante se aciduló con ácido clorhídrico acuoso concentrado y se re-extrajo con éter metil-*tert*-butílico. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida rindiendo ácido 2-bromo-6-yodobenzoico (24,3 g, rendimiento del 74%), el cuál se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,09 (dd, *J* = 7,8, 7,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

Operando de forma análoga pero empleando ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico como producto de partida se obtuvo el siguiente compuesto:

#### Ácido 2-bromo-4-fluoro-6-yodobenzoico (VI)

Hal<sub>1</sub> = Br; Hal<sub>2</sub> = I; R<sub>3</sub> = F

<sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,73 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 13,91 (br.s., 1H).

### Preparación del intermedio de fórmula (IX)

#### Éster *tert*-butílico del ácido 4-(*N'*-etoxicarbonil-hidrazino)-piperidin-1-carboxílico

R<sub>1</sub> = 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo; T = etilo

A una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 5 mmol) e hidrazincarboxilato de etilo (650 mg, 6,22 mmol) en MeOH (17,5 mL) se añadió ácido acético (0,28 mL). Se vertió la reacción en un baño de hielo y se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (630 mg, 10 mmol). Se dejó a la solución alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 9 horas hasta que el control por TLC reveló la desaparición de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se añadió NaOH 5N (2 mL) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se lavó entonces la solución dos veces con agua y se secó la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentró *in vacuo*. Se purificó el crudo mediante cromatografía flash (hexano/acetato de etilo 6:4) para obtener el compuesto del título (1,12 g, 78%) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,07 – 1,14 (m, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,57 – 1,69 (m, 2H), 2,80 – 2,93 (m, 3H), 3,68 – 3,77 (m, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,45 – 4,47 (m, 1H), 8,41 (br.s., 1H).

#### Etapa b

5

#### **4-[1-(2-Bromo-6-yodobenzoil)-2-(etoxicarbonil)hidrazinil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (V)** **Hal<sub>1</sub> = Br; Hal<sub>2</sub> = I; R<sub>1</sub> = 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo; R<sub>3</sub> = H; T = etilo**

10 A una solución agitada de ácido 2-bromo-6-yodobenzoico (12 g, 36,6 mmol) y cloruro de oxalilo (6,2 mL, 73,3 mmol) en diclorometano (570 mL), se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (20 µL). Se agitó la reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se disolvió el residuo con diclorometano (240 mL). Se añadieron éster *terc*-butílico del ácido 4-(*N'*-etoxicarbonil-hidrazino)-piperidin-1-carboxílico (IX) (11,5 g, 40,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (25,5 mL, 146,4 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminaron los volátiles bajo presión reducida y se diluyó el crudo con diclorometano. Se lavó la solución dos veces con agua, se secó la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentró *in vacuo*. Se purificó el crudo mediante cromatografía flash (ciclohexano/acetona 8:2) para obtener el producto deseado (14,34 g, 66%).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>; temp = 70 °C, mezcla de isómeros con un ratio de 1,3/1) δ ppm 1,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 3x 0,56H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3x 0,43H), 1,38 (s, 9x 0,43H), 1,42 (s, 9x 0,56H), 1,40 – 2,00 (m, 4H), 2,50 – 2,60 (m, 2x 0,43H), 2,80 – 2,90 (m, 2x 0,56H), 3,35 – 3,44 (m, 0,43H), 3,85 – 4,20 (m, 4H), 4,42 – 4,53 (m, 0,56H), 6,99 (dd, *J* = 7,9, 8,1 Hz, 0,56H), 7,11 (dd, *J* = 7,9, 8,1 Hz, 0,43H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 0,56H), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 0,43H), 7,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 0,56H), 7,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 0,43H), 8,95 (br.s, 0,56 H), 9,15 (br.s., 0,43H).

Operando de forma análoga pero empleando ácido 2-bromo-4-fluoro-6-yodobenzoico como producto de partida, se obtuvo el siguiente compuesto:

25

#### **4-[1-(2-Bromo-4-fluoro-6-yodobenzoil)-2-(etoxicarbonil)hidrazinil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (V)** **Hal<sub>1</sub> = Br; Hal<sub>2</sub> = I; R<sub>1</sub> = 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo; R<sub>3</sub> = F; T = etilo**

30 <sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>; mezcla de isómeros en una relación 1,4/1) δ ppm 1,01 (br.s., 3x 0,6H), 1,25 (br.s., 3x 0,4H), 1,37 (s, 9x 0,4H), 1,40 (s, 9x 0,6H), 1,42 – 1,93 (br.s., 4H), 2,50 – 2,90 (br.s., 2H), 3,38 – 3,48 (br.s., 0,4H), 3,83 – 4,15 (br.s., 4H), 4,47 – 4,58 (br.s., 0,6H), 7,60 – 7,95 (br.s., 2H), 9,0 – 9,5 (br.s., 1H).

#### Etapa c

#### **4-Bromo-2-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (IV)** **Hal<sub>1</sub> = Br; R<sub>1</sub> = 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo; R<sub>3</sub> = H; T = etilo**

35 Se añadió 4-[1-(2-bromo-6-yodobenzoil)-2-(etoxicarbonil)hidrazinil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,6 g, 4,3 mmol) a una solución desgasificada de carbonato de cesio (2,2 g, 6,9 mmol), yoduro de cobre (82 mg, 0,43 mmol) y 1,10-fenantrolina (155 mg, 0,86 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (24 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 3 horas y se diluyó con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con hidróxido amónico al 10%, agua y sulfato de cobre al 10%. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. Se purificó el crudo mediante cromatografía flash (hexano/acetato de etilo 7:3) para rendir el producto deseado (8,2 g, 70%).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,79 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,12 – 2,23 (m, 2H), 2,75 (br.s., 2H), 4,06 (br.s., 2H), 4,16 – 4,29 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,1, 7,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H).

Operando de forma análoga pero empleando 4-[1-(2-bromo-4-fluoro-6-yodobenzoil)-2-(etoxicarbonil)hidrazinil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como producto de partida, se obtuvo el siguiente compuesto:

50

#### **4-Bromo-2-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (IV)**

**Hal<sub>1</sub> = Br; R<sub>1</sub> = 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo; R<sub>3</sub> = F; T = etilo**

55

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,79 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 2,10 – 2,20 (m, 2H), 2,75 (br.s., 2H), 4,05 (br.s., 2H), 4,19 – 4,24 (m, 1H), 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,59 (dd, *J*<sub>HF</sub> = 8,8, *J*<sub>HH</sub> = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*<sub>HF</sub> = 9,5, *J*<sub>HH</sub> = 2,0 Hz, 1H).

#### Etapa d

60

#### **2-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-4-ciano-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (III)** **R<sub>1</sub> = 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo; R<sub>3</sub> = H; T = etilo**

Se añadió 4-bromo-2-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (800 mg, 1,7 mmol) a una solución desgasificada de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (78 mg, 0,08 mmol), tri-*terc*-butilfosfoniotetrafluoroborato (79 mg, 0,27 mmol), cianuro de zinc (435 mg, 3,7 mmol) y polvo de zinc (59 mg, 0,9 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (70 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se filtró el polvo de Zn y la solución resultante se lavó con agua y salmuera. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/acetato de etilo 6:4) para obtener el producto deseado (597 mg, 85%).

<sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,82 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 2,15 – 2,26 (m, 2H), 2,75 (br.s., 2H), 4,06 (br.s., 2H), 4,25 – 4,35 (m, 1H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,86 – 7,92 (m, 2H), 8,12 – 8,18 (m, 1H).

### 2-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-4-ciano-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (III)

**R<sub>1</sub> = 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo; R<sub>3</sub> = F; T = etilo**

Se añadió 4-bromo-2-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (2 g, 4,11 mmol) a una solución desgasificada de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (188 mg, 0,2 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (228 mg, 0,41 mmol) y cianuro de zinc (483 mg, 4,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 95 °C durante 2 horas para luego enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con amoníaco acuoso al 10%, agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash (hexano/acetato de etilo 6:4) para obtener el producto deseado (1,31 g, 74%).

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,82 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,13 – 2,22 (m, 2H), 2,75 (br.s., 2H), 4,06 (br.s., 2H), 4,25 – 4,33 (m, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,93 (dd, *J*<sub>HF</sub> = 9,2, *J*<sub>HH</sub> = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J*<sub>HF</sub> = 9,2, *J*<sub>HH</sub> = 2,2 Hz, 1H).

#### Etapa e

### 2-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-4-carbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (I)

**R<sub>1</sub> = 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = etoxicarbonilo; R<sub>3</sub> = H**

Se añadió acetaldoxima (0,940 mL, 1,5 mmol) y cloruro de indio(III) (16,5 mg, 0,07 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 2-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-4-ciano-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (630 mg, 1,5 mmol) en tolueno (36 mL). Se calentó la solución resultante a 120 °C durante 3 horas hasta la desaparición del material de partida, según HPLC. Se eliminaron los volátiles bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado (640 mg, rendimiento del 97%) como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H-RMN (499,8 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,83 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,17 – 2,29 (m, 2H), 2,76 (br.s., 2H), 4,06 (br.s., 2H), 4,30 – 4,36 (m, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,82 (br.s., 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 7,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 9,87 (br.s., 1H).

Operando de forma análoga pero empleando 2-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-4-ciano-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo como producto de partida, se obtuvo el siguiente compuesto:

### 2-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-4-carbamoil-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (I)

**R<sub>1</sub> = 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = etoxicarbonilo; R<sub>3</sub> = F**

MS *m/z* = 451 (MH<sup>+</sup>)

#### Etapa f

### 4-(4-carbamoil-3-oxo-1,3-dihidro-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (I)

**R<sub>1</sub> = 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H**

Una solución de 2-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-4-carbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (70 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (0,17 mL, 1,2 mmol) en metanol (1,7 mL) se calentó a 80 °C durante 3 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el crudo mediante cromatografía flash (diclorometano/metanol 95:5) para obtener el producto deseado (65 mg, 90% en dos etapas).

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,43 (s, 9H), 1,78 – 1,86 (m, 4H), 2,91 (br.s., 2H), 4,09 (br.s., 2H), 4,53 – 4,59 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (br.s., 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 10,96 (br.s., 1H), 11,01 (br.s., 1H).

Operando de forma análoga pero empleando 2-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-4-ciano-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo como producto de partida, se obtuvo el siguiente compuesto:

### 4-(4-carbamoil-6-fluoro-3-oxo-1,3-dihidro-2H-indazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I)

**R<sub>1</sub> = 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = F**

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,43 (s, 9H), 1,77 – 1,87 (m, 4H), 2,92 (br.s., 2H), 4,08 (br.s., 2H), 4,52 – 4,57 (m, 1H), 7,29 (dd, *J*<sub>HF</sub> = 8,4, *J*<sub>HH</sub> = 2,0 Hz, 2H), 7,54 (dd, *J*<sub>HF</sub> = 10,8, *J*<sub>HH</sub> = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (br.s., 1H), 11,03 (br.s., 1H), 11,29 (br.s., 1H).

Conversión 1

**3-Oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxamida (I), comp. 1**

**R<sub>1</sub> = piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H**

Una solución de 4-(4-carbamoil-3-oxo-1,3-dihidro-2*H*-indazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (620 mg, 1,7 mmol) en ácido clorhídrico 4M en dioxano (4,3 mL, 1,7 mmol) se agitó a 50 °C durante 3 horas hasta que el análisis por HPLC reveló la desaparición del producto de partida. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se disolvió el producto en éter dietílico y se filtró para obtener el compuesto del título (500 mg, 95%) como su clorhidrato.

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,01 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 2,12 – 2,21 (m, 2H), 3,08 – 3,18 (m, 2H), 3,40 (señal solapada por el agua, 2H), 4,63 – 4,69 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,2, 7,5 Hz, 1H), 7,69 (br.s., 1H), 7,86 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,65 (br.s., 1H), 8,89 (br.s., 1H), 10,80 (br.s., 2H).

Operando de forma análoga pero empleando 4-(4-carbamoil-6-fluoro-3-oxo-1,3-dihidro-2*H*-indazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como producto de partida, se obtuvo el siguiente compuesto:

**6-Fluoro-3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxamida (I), comp. 20**

**R<sub>1</sub> = piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = F**

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,00 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,11 – 2,20 (m, 2H), 3,08 – 3,18 (m, 2H), 3,40 (señal solapada por el agua, 2H), 4,61 – 4,67 (m, 1H), 7,35 (dd, *J*<sub>HF</sub> = 8,6, *J*<sub>HH</sub> = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J*<sub>HF</sub> = 10,8, *J*<sub>HH</sub> = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (br.s., 1H), 8,89 (br.s., 1H), 11,28 (br.s., 1H).

Operando de forma análoga pero empleando 4-(4-carbamoil-6-fluoro-1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-2*H*-indazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como producto de partida, se obtuvo el siguiente compuesto:

**6-Fluoro-1-metil-3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxamida (I), comp. 21**

**R<sub>1</sub> = piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = F**

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,92 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,54 – 2,62 (m, 2H), 2,98 – 3,06 (m, 2H), 3,39 (señal solapada por el agua, 2H), 3,44 (s, 3H), 4,46 – 4,53 (m, 1H), 7,59 (dd, *J*<sub>HF</sub> = 10,6, *J*<sub>HH</sub> = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*<sub>HF</sub> = 9,2, *J*<sub>HH</sub> = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (br.s., 1H), 8,64 (br.s., 1H), 10,66 (br.s., 1H).

Conversión 2

**2-[1-(4,4-Difluorociclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxamida (I), comp. 4**

**R<sub>1</sub> = 1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H**

Se añadieron 4,4-difluorociclohexanona (135 mg, 1mmol) y acetato sódico (165 mg, 2 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxamida (200 mg, 0,67 mmol) en metanol (6 mL). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió entonces NaCNBH<sub>3</sub> 95% (126 mg, 2mmol) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 6 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se aciduló a pH = 5 con ácido acético y se extrajo con diclorometano. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron *in vacuo*. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash (diclorometano/metanol 9:1) para dar el compuesto del título (187 mg, 73%).

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,51 – 1,61 (m, 2H), 1,74 – 2,11 (m, 10H), 2,27 – 2,37 (m, 2H), 2,53 (señal solapada por el DMSO, 1H), 2,95 – 3,03 (m, 2H), 4,28 – 4,35 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (br.s., 1H), 7,60 (br.s., 1H), 7,83 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 10,98 (br.s., 1H), 11,06 (br.s., 1H).

Operando de forma análoga pero empleando el material de partida adecuado, se obtuvieron los siguientes compuestos:

**2-(1-Ciclopentilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxamida (I), comp. 2**

**R<sub>1</sub> = 1-ciclopentilpiperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H**

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 – 2,26 (m, 15H), 3,18 (br.s., 2H), 4,39 (br.s., 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (br.s., 2H), 7,80 (br.s., 1H), 10,84 (br.s., 1H), 11,06 (br.s., 1H).

**2-(1-Ciclohexilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxamida (I), comp. 3**

**R<sub>1</sub> = 1-ciclohexilpiperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H**

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,05 – 1,13 (m, 1H), 1,19 – 1,32 (m, 4H), 1,58 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,72 – 1,84 (m, 6H), 1,93 – 2,02 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 3,01 (br.s., 2H), 4,28 – 4,36 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (br.s., 2H), 7,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 11,18 (br.s., 2H).

5 **2-(1-Metilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 8**

**R<sub>1</sub> = 1-metilpiperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H**

10 <sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,79 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,96 – 2,06 (m, 2H), 2,12 (br.s., 2H), 2,26 (br.s., 3H), 2,95 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 4,28 – 4,35 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (br.s., 2H), 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 10,97 (br.s., 1H), 11,09 (br.s., 1H).

**2-(1-Ciclobutilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 16**

**R<sub>1</sub> = 1-ciclobutilpiperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H**

15 <sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,60 – 2,08 (m, 12H), 2,83 (br.s., 1H), 2,97 (br.s., 2H), 4,35 (br.s., 1H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (br.s., 2H), 7,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 11,04 (br.s., 2H).

**2-(1-Ciclohexilpiperidin-4-il)-6-fluoro-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 22**

**R<sub>1</sub> = 1-ciclohexilpiperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = F**

20 <sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,08 (m, 1H), 1,21 (br.s., 4H), 1,58 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,75 (br.s., 6H), 2,31 (br.s., 4H), 2,92 (br.s., 2H), 3,43 (s, 3H), 4,10 (br.s., 1H), 7,60 (dd, *J*<sub>HF</sub> = 10,6, *J*<sub>HH</sub> = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*<sub>HF</sub> = 9,2, *J*<sub>HH</sub> = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (br.s., 1H), 10,83 (br.s., 1H).

25 **2-(1-Ciclohexilpiperidin-4-il)-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 23**

**R<sub>1</sub> = 1-ciclohexilpiperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = F**

30 <sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 – 1,14 (m, 1H), 1,20 – 1,29 (m, 2H), 1,29 – 1,39 (m, 2H), 1,60 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,80 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,85 – 1,97 (m, 3H), 2,11 – 2,21 (m, 2H), 2,85 (br.s., 2H), 3,30 (señal solapada por agua, 2H), 4,47 (br.s., 1H), 7,02 (br.s., 1H), 7,23 (br.s., 1H), 7,51 (br.s., 1H), 10,13 (br.s., 1H), 11,61 (br.s., 1H).

**2-[1-(Ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 31**

**R<sub>1</sub> = 1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H**

35 <sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,77 – 0,94 (m, 1H), 1,13 – 2,23 (m, 18H), 2,97 (br.s., 2H), 4,14 – 4,42 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,63 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 10,96 (br.s., 1H), 11,05 (br.s., 1H).

**3-Oxo-2-[1-(tiofen-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 62**

**R<sub>1</sub> = 1-(tiofen-2-ilmetil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H**

40 <sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,81 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,90 – 2,08 (m, 2H), 2,08 – 2,23 (m, 2H), 3,01 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,29 – 4,41 (m, 1H), 6,95 – 7,01 (m, 2H), 7,39 – 7,51 (m, 2H), 7,58 (br.s., 1H), 7,58 – 7,65 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 11,03 (br.s., 2H).

45 **2-[1-(Ciclohex-3-en-1-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 64**

**R<sub>1</sub> = 1-(ciclohex-3-en-1-ilmetil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H**

50 <sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,10 – 1,30 (m, 1H), 1,58 – 1,70 (m, 1H), 1,72 – 2,14 (m, 11H), 2,19 – 2,26 (m, 2H), 2,98 (br.s., 2H), 4,28 – 4,38 (m, 1H), 5,58 – 5,73 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,65 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 10,95 (br.s., 1H), 11,07 (br.s., 1H).

**2-[1-(Furan-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 66**

**R<sub>1</sub> = 1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H**

55 <sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,72 – 1,86 (m, 2H), 1,91 – 2,04 (m, 2H), 2,10 – 2,20 (m, 2H), 2,96 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,24 – 4,37 (m, 1H), 6,30 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 3,2, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,55 – 7,66 (m, 3H), 7,84 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 10,99 (br.s., 1H), 11,03 (br.s., 1H).

60 Conversión 3

**2-[1-(4,4-Difluorociclohexil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 6**

**R<sub>1</sub> = 1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = H**

Se añadieron yoduro de metilo (0,41 mL, 0,66 mmol) y carbonato potásico (61 mg, 0,44 mmol) a una suspensión de 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (166 mg, 0,44 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante 8 horas y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de amoníaco al 10%, se secó con sulfato sódico y se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (diclorometano/metanol 95:5) para dar el compuesto del título (89 mg, 52%).

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,49 – 1,59 (m, 2H), 1,71 – 1,80 (m, 4H), 1,82 – 1,89 (m, 2H), 2,00 – 2,09 (m, 2H), 2,25 – 2,32 (m, 2H), 2,35 – 2,39 (m, 2H), 2,54 (señal solapada con DMSO, 1H), 2,92 – 2,98 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,09 – 4,19 (m, 1H), 7,65 (br.s., 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,0, 7,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 10,80 (br.s., 1H).

Operando de forma análoga pero empleando el material de partida adecuado, se obtuvieron los siguientes compuestos:

**2-(1-Ciclohexilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 5**

**R<sub>1</sub> = 1-ciclohexilpiperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = H**

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,04 – 1,13 (m, 1H), 1,17 – 1,27 (m, 4H), 1,58 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,68 – 1,81 (m, 6H), 2,25 – 2,40 (m, 5H), 2,93 (br.s., 2H), 3,40 (s, 3H), 4,12 (br.s., 1H), 7,65 (br.s., 1H), 7,69 – 7,71 (m, 1H), 7,73 – 7,74 (m, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 10,81 (br.s., 1H).

**2-(1-Ciclopentilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 7**

**R<sub>1</sub> = 1-ciclopentilpiperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = H**

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,30 – 1,39 (m, 2H), 1,46 – 1,54 (m, 2H), 1,58 – 1,64 (m, 2H), 1,69 – 1,84 (m, 4H), 1,99 – 2,09 (m, 2H), 2,31 – 2,44 (m, 2H), 2,54 (señal solapada por DMSO, 1H), 3,05 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,12 – 4,20 (m, 1H), 7,65 (br.s., 1H), 7,68 – 7,71 (m, 1H), 7,73 – 7,75 (m, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 10,80 (br.s., 1H).

**1-Metil-3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 9**

**R<sub>1</sub> = piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = H**

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,95 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,57 – 2,68 (m, 2H), 2,96 – 3,12 (m, 2H), 3,42 (señal solapada por agua, 2H), 3,47 (señal solapada por agua, 3H), 4,51 – 4,55 (m, 1H), 7,70 (br.s., 1H), 7,72 – 7,75 (m, 1H), 7,75 – 7,78 (m, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 1H), 8,62 (br.s., 1H), 8,85 (br.s., 1H), 10,66 (br.s., 1H).

**1-Metil-3-oxo-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 14**

**R<sub>1</sub> = 1-(propan-2-il)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = H**

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,74 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,19 – 2,28 (m, 2H), 2,29 – 2,38 (m, 2H), 2,70 – 2,78 (m, 1H), 2,90 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,09 – 4,17 (m, 1H), 7,65 (br.s., 1H), 7,68 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,75 (m, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 10,82 (br.s., 1H).

**2-(1-Ciclobutilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 18**

**R<sub>1</sub> = 1-ciclobutilpiperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = H**

<sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,57 – 1,86 (m, 8H), 1,88 – 2,04 (m, 2H), 2,27 – 2,41 (m, 2H), 2,69 – 2,76 (m, 1H), 2,90 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,09 – 4,20 (m, 1H), 7,65 (br.s., 1H), 7,67 – 7,72 (m, 1H), 7,73 – 7,76 (m, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 1H), 10,80 (br.s., 1H).

**2-[1-(Ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 33**

**R<sub>1</sub> = 1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = H**

<sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,78 – 2,41 (m, 19H), 2,88 – 2,97 (m, 2H), 4,06 – 4,22 (m, 1H), 7,65 (br.s., 1H), 7,67 – 7,78 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* = 7,1, 1,5 Hz, 1H), 10,79 (br.s., 1H).

**1-Metil-3-oxo-2-[1-(tiofen-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 63**

**R<sub>1</sub> = 1-(tiofen-2-ilmetil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = H**

<sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,74 (m, 2H), 2,06 – 2,18 (m, 2H), 2,35 – 2,46 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,10 – 4,21 (m, 1H), 6,95 – 7,01 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 4,3, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (br.s., 1H), 7,67 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,75 (m, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,0, 1,5 Hz, 1H), 10,79 (br.s., 1H).

**2-[1-(Ciclohex-3-en-1-ilmetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 65**

**R<sub>1</sub> = 1-(ciclohex-3-en-1-ilmetil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = H**

<sup>1</sup>H-RMN (599,9MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,09 – 2,41 (m, 13H), 2,34 – 2,44 (m, 2H), 2,95 (br.s., 2H), 3,40 (s, 3H), 4,14 (br.s., 1H), 5,62 – 5,70 (s, 2H), 7,66 (br.s., 1H), 7,68 – 7,72 (m, 1H), 7,73 – 7,75 (m, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 1H), 10,80 (br.s., 1H).

5 **2-[1-(Furan-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida (I), comp. 67**  
**R<sub>1</sub> = 1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = H**

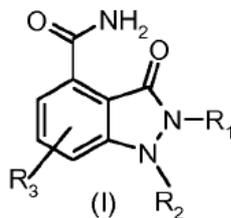
10 <sup>1</sup>H-RMN (400,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,72 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,08 – 2,16 (m, 2H), 2,34 – 2,44 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 4,07 – 4,20 (m, 1H), 6,30 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 3,0, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,65 (br.s., 1H), 7,67 – 7,71 (m, 1H), 7,72 – 7,75 (m, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,0, 1,3 Hz, 1H), 10,79 (br.s., 1H).

15 **4-(4-Carbamoil-6-fluoro-1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (I)**  
**R<sub>1</sub> = 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = F**

<sup>1</sup>H-RMN (599,9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,42 (s, 9H), 1,76 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,19 – 2,28 (m, 2H), 2,85 (br.s., 2H), 3,43 (s, 3H), 4,08 (br.s., 2H), 4,32 – 4,37 (m, 1H), 7,60 (dd, *J* = 10,8, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 7,85 (br.s., 1H), 10,75 (s, 1H).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

donde

10

R<sub>1</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

15

R<sub>2</sub> es hidrógeno, COR<sub>4</sub> o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

20

R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, NHCOR<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, SR<sub>7</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, NHSOR<sub>10</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

25

R<sub>4</sub> es hidrógeno, NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>, OR<sub>7</sub>, SR<sub>7</sub>, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

30

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

35

R<sub>7</sub> es hidrógeno, COR<sub>5</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo heterociclil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde R<sub>5</sub> es como se define arriba;

40

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, COR<sub>4</sub> o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo, o R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, donde R<sub>4</sub> es como se define arriba;

45

R<sub>10</sub> es hidrógeno, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, OR<sub>7</sub> o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se define arriba;

50

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que

55

R<sub>1</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo, siendo los sustituyentes opcionales uno o varios halógenos, ciano, NHCOR<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, oxo (=O) o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo heterociclil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, siendo los otros sustituyentes opcionales uno o varios halógenos, NHCOR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, oxo (=O), SR<sub>7</sub> o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, arilo, heterociclilo, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

55

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por que

- 5 R<sub>1</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo, siendo los sustituyentes opcionales uno o varios halógenos, ciano, NHCOR<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, oxo (=O) o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo heterociclil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, siendo los otros sustituyentes opcionales uno o varios halógenos, NHCOR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, oxo (=O), SR<sub>7</sub> o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, arilo, heterociclilo, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y
- 10 R<sub>2</sub> es hidrógeno, COR<sub>4</sub> o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo.
4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones de la 1 a la 3, caracterizado por que
- 15 R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y
- R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, NHCOR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 20
5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones de la 1 a la 4, caracterizado por que
- 25 R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, NHCOR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquilo R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo R<sub>8</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
6. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o una sal del mismo, seleccionado del grupo consistente en:
- 30 3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
35 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
40 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
45 2-(1-metilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
1-metil-3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
1-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
50 2-(1-etilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
3-oxo-2-(1-propilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-(1-etilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
55 1-metil-3-oxo-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
3-oxo-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
60 2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
65

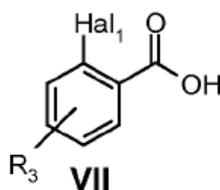
## ES 2 616 464 T3

2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-6-fluoro-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
6-fluoro-3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
5 6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-6-fluoro-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
10 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-6-fluoro-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-[1-(4,4-diclorociclohexil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
15 6-cloro-2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-(1-ciclohexilazetidid-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-(1-ciclohexilazetidid-3-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
20 6-cloro-2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-(1-ciclohexilazetidid-3-il)-6-fluoro-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
25 2-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
30 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
3-oxo-2-(1-fenilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
35 1-metil-3-oxo-2-(1-fenilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
3-oxo-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
40 1-metil-3-oxo-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-(1-fenilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
45 3-oxo-2-[1-(tiofen-3-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
3-oxo-2-[1-(1H-pirrol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-[1-(tiofen-3-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
50 1-metil-3-oxo-2-[1-(1H-pirrol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-[1-(furan-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
55 3-oxo-2-[1-(piridin-4-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
2-[1-(furan-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
1-metil-3-oxo-2-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
60 3-oxo-2-[1-(piridin-3-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
1-metil-3-oxo-2-[1-(piridin-4-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
65 1-metil-3-oxo-2-[1-(piridin-3-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,

6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-[1-(piridin-4-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-[1-(piridin-3-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 3-oxo-2-[4-(piridin-4-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 1-etil-3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 2-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-1-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 1-metil-3-oxo-2-[4-(piridin-4-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 1-etil-6-fluoro-3-oxo-2-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 3-oxo-2-[4-(piridin-3-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 6-fluoro-3-oxo-2-[4-(piridin-3-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 6-fluoro-1-metil-3-oxo-2-[4-(piridin-3-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 3-oxo-2-[1-(tiofen-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 1-metil-3-oxo-2-[1-(tiofen-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 2-[1-(ciclohex-3-en-1-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 2-[1-(ciclohex-3-en-1-ilmetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 2-[1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida,  
 2-[1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida.

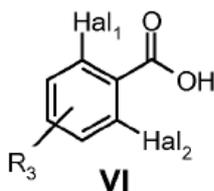
7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso una de las siguientes etapas:

etapa a) halogenación de un compuesto de fórmula (VII):

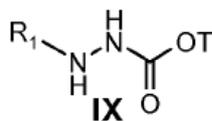


donde Hal<sub>1</sub> es halógeno como Cl, Br, I y R<sub>3</sub> es como se define en la reivindicación 1;

etapa b) acoplamiento del compuesto resultante de fórmula (VI):



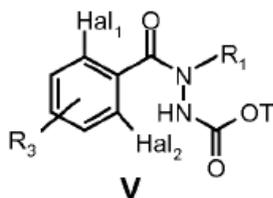
donde Hal<sub>2</sub> es halógeno como Cl, Br, I, diferente de Hal<sub>1</sub>, y R<sub>3</sub> y Hal<sub>1</sub> son como se define arriba, con una hidracina apropiada (IX):



donde T es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>lineal o ramificado o un grupo arilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>1</sub> es como se define en la reivindicación 1;

5

etapa c) ciclación del compuesto resultante de fórmula (V):

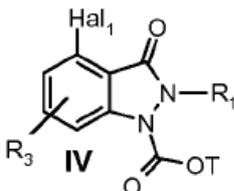


10 donde Hal<sub>1</sub>, Hal<sub>2</sub>, T, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba;

bien

etapa d) ciano-des-halogenación del compuesto resultante de fórmula (IV):

15



donde Hal<sub>1</sub>, T, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba;

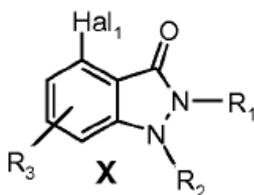
20

o

etapa f') primero, eliminación del grupo protector de nitrógeno de un compuesto de fórmula (IV) como se define arriba;

25

etapa d') después, ciano-des-halogenación del compuesto resultante de fórmula (X):

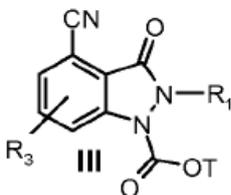


30 donde R<sub>2</sub> es hidrógeno y Hal<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba;

bien

etapa e) primero hidrólisis del compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa d):

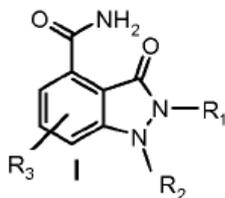
35



donde T, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba;

etapa f) después eliminación del grupo protector de nitrógeno del compuesto resultante de fórmula (I):

5



donde R<sub>2</sub> es COR<sub>4</sub>, donde R<sub>4</sub> es OR<sub>7</sub> y R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>lineal o ramificado o alquilo aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba;

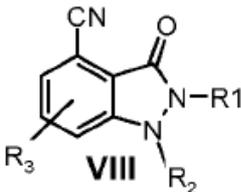
10

o

etapa f') primero eliminación del grupo protector de nitrógeno de un compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa d);

15

etapa e') después hidrólisis del compuesto resultante de fórmula (VIII):



20

donde R<sub>2</sub> es hidrógeno y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba, para rendir el compuesto de fórmula (I) donde R<sub>2</sub> es hidrógeno y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se define arriba;

convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

25

8. Un método *in vitro* para la inhibición selectiva de la actividad de la proteína PARP-1, el cual comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.

30

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende además uno o varios agentes quimioterapéuticos.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el agente quimioterapéutico es un agente alquilante.

40

12. Un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

45

13. El producto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el agente quimioterapéutico es un agente alquilante.

14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.

50

15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método para tratar el cáncer.