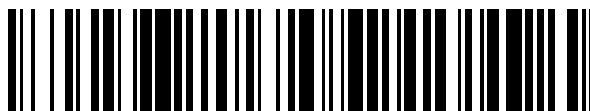


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 873**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/416</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4245</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/16</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/18</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/24</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2014 PCT/IN2014/000116**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15092804**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2014 E 14725246 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 3099675**

54 Título: **Compuestos de indazol como agonistas del receptor 5-ht4**

30 Prioridad:

**16.12.2013 IN 5852CH2013**

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

**22.05.2018**

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)  
Serene Chambers Road No. 5 Avenue No. 7  
Banjara Hills  
Hyderabad, Andra Pradesh 500034, IN**

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;  
MOHAMMED, ABDUL RASHEED;  
SHINDE, ANIL KARBHARI;  
GAGGINAPALLY, SHANKAR REDDY y  
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 668 873 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de indazol como agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub>

## 5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de indazol de la fórmula (I), estereoisómeros de estos y sales farmacéuticamente aceptables de estos como agonistas del receptor 5-hidroxitriptamina 4 (5-HT<sub>4</sub>). La presente invención describe además un método para preparar tales compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos.

## Antecedentes de la invención

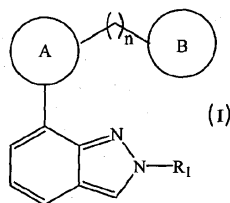
El receptor 5-HT<sub>4</sub> es uno de los siete subtipos de receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT). Es una proteína del dominio 7-transmembrana acoplado a una proteína G vinculada positivamente con la activación de la adenilato ciclasa (Molecular Pharmacology, 1990, 37, 408-411). Los agonistas de 5-HT<sub>4</sub>R se tienen potencial utilidad en el tratamiento de trastornos tal como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y varios otros trastornos psiquiátricos (Behavioral brain research, 1996, 73, 249-252; Neuron, 2007, 55, 712-725; Schizophrenia Bulletin, 2007, 33(5), 1100-1119 y Neuroscience and Medicine, 2011, 2, 87-92). Los agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> se conocen por mejorar la memoria en diferentes experimentos de comportamiento en roedores (Neuropharmacology, 1997, 36, 697-706; Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998, 286, 1115-1121; Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2002, 302, 731-741; Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2003, 367: 621-628). La inyección del agonista del receptor 5-HT<sub>4</sub> a ratas y el implante de un electrodo de registro en la región CA1 del hipocampo, Kemp and Manahan-Vaughan (Cerebral Cortex, 2005, 15, 1037-1043) mostró que los receptores 5-HT<sub>4</sub> desempeñan un papel clave en la regulación de la plasticidad sináptica y la determinación de las propiedades particulares de la información sináptica almacenada. Estudios autorradiográficos usando los antagonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> [125I]SB207710 y [3H]GR113808 en rata, ratón, conejillo de indias o el cerebro humano post-mortem mostró que el receptor 5-HT<sub>4</sub> está presente en una alta densidad en el sistema límbico incluyendo el hipocampo y la corteza frontal (Neuropharmacology 1994, 33, 527-541; European Neuropsychopharmacology, 2003, 13, 228-234) sugiriendo un papel del receptor 5-HT<sub>4</sub> en memoria y cognición.

Los medicamentos disponibles en la actualidad mejoran los síntomas de la etapa tardía tal como los déficits cognitivos. No existen fármacos en el mercado que se dirijan específicamente a los mecanismos celulares de la enfermedad de Alzheimer (EA), concretamente la generación de la proteína β-amiloide neurotóxica (Aβ) a partir de la proteína precursora amiloide (APP). La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por la aparición de placas seniles compuestas principalmente de proteína β amiloide (Aβ) y el desarrollo de ovillos neurofibrilares en el cerebro del paciente (Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1997, 56, 321-339). Los pacientes con EA también tienen déficits cognitivos, potenciación a largo plazo deteriorada (LTP), déficit de aprendizaje y memoria (Neuron, 2004, 44, 181-193) y un déficit constante en la neurotransmisión colinérgica. Varios inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donepezil están disponibles en el mercado para el tratamiento de pacientes con EA leve a moderada. Sin embargo, los efectos beneficiosos de este tratamiento sintomático solo pueden mantenerse por hasta 36 meses (Pharmacological Research, 2004, 50, 441-451).

Las publicaciones de patentes WO9410174, WO9408994, WO2003035649, WO2004094418, WO2005049608, WO2006090224, WO2011099305, WO2011101774, US20080207690 y US20080269211 describen algunos compuestos del receptor 5-HT<sub>4</sub>. Aunque en la literatura se han descrito varios agonistas/agonistas parciales del receptor 5-HT<sub>4</sub>, ningún compuesto, ni agonista ni agonista parcial que se dirija al receptor 5-HT<sub>4</sub> se ha lanzado al mercado hasta ahora para el tratamiento de los trastornos relacionados con la demencia. Por lo tanto, existe una necesidad de descubrir nuevos agonistas/agonistas parciales del receptor 5-HT<sub>4</sub> con nuevas estructuras químicas para el tratamiento de trastornos que son afectados por los agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub>.

## Resumen de la invención

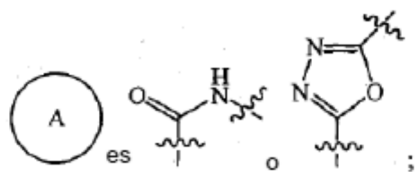
La presente invención se relaciona con agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> de la fórmula (I),



o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en donde,

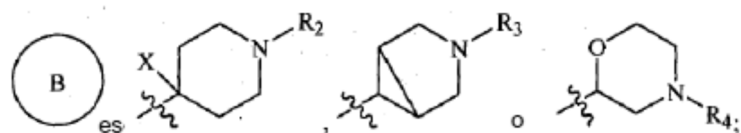
R<sub>1</sub> es alquilo o cicloalquilo;

5



10

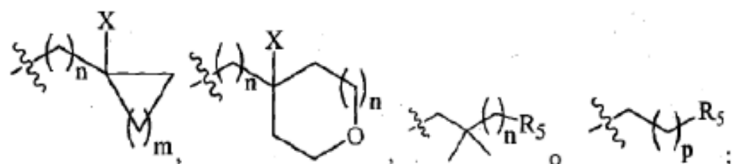
15



R<sub>2</sub> es alquilo,

20

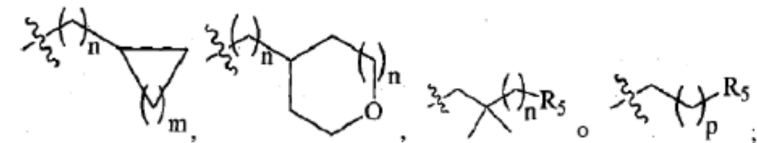
25



R<sub>3</sub> es alquilo,

30

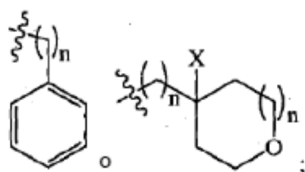
35



R<sub>4</sub> es

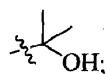
40

45



R<sub>5</sub> es flúor, hidroxilo, alcoxi o

50



X es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;

55

"n" es un número entero en el intervalo de 0 a 1, ambos incluidos;

"m" es un número entero en el intervalo de 1 a 4, ambos incluidos;

"p" es un número entero en el intervalo de 0 a 3, ambos incluidos.

60

En un aspecto, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula (I), estereoisómeros de estos y sales farmacéuticamente aceptables de estos como agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub>. Específicamente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o trastornos psiquiátricos.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene una cantidad con terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I), estereoisómeros de este y sales farmacéuticamente aceptables de este.

5 En otro aspecto más, la invención se refiere a un método para administrar agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), estereoisómeros de este y sales farmacéuticamente aceptables de este.

10 En aún en otro aspecto, la invención se relaciona además con el proceso para preparar compuestos de la fórmula (I), estereoisómeros de este y sales farmacéuticamente aceptables de este.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen aquellos que se especifican más abajo. La presente invención no debe interpretarse como limitada a ellos.

15 N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato;  
 N-[N-(3-metoxi propil) piperidin-4-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato;  
 N-[N-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;  
 20 N-[N-(2-fluoroetil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-bencil morfolin-2-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) morfolina-2-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(tetrahidropiran-4-il metil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(1-hidroxi ciclopentilmetil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;  
 25 N-[N-(tetrahidropiran-4-il)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-(N-isopropil piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-(N-ciclobutil piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-(N-ciclohexil piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-(N-isopropil-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 30 N-[N-(4-hidroxi tetrahidro piran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[N-(tetrahidro piran-4-il)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato;  
 N-(N-isopropil piperidina-4-il)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-(N-ciclopropilmetil piperidina-4-il)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-(N-ciclobutilmetil piperidina-4-il)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 35 N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil)-4-fluoro piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[(N-tetrahidrofuran-3-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida  
 N-[N-(3-metoxi propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[N-(2-metoxi etil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 40 N-[(N-tetrahidropiran-4-il)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[N-(3-metoxi propil)-4-hidroxipiperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[N-(3-hidroxi-3-metil butil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato;  
 N-[N-(4-hidroxi tetrahidropiran-4-il metil)-4-fluoro piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;  
 45 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;  
 N-[N-(2-metoxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(2-fluoro-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;  
 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-fluoro piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;  
 50 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;  
 2-isopropil-7-{5-[1-(3-metoxi propil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol fumarato;  
 2-isopropil-7-{5-[1-(tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol fumarato;  
 2-Isopropil-7-{5-[1-(tetrahidropiran-4-il)piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol fumarato; y  
 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato.

55 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Resultados de la prueba compuesta en comparación con el grupo de control.

Descripción detallada de la invención

60

A menos que se indique de cualquier otra manera, los siguientes términos que se usan en la descripción y en las reivindicaciones tienen los significados que se exponen más abajo:

El término "hidroxi" representa -OH.

65

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no tiene insaturaciones, tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple. Los grupos "alquilo" ilustrativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Los grupos "alcoxi" ilustrativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, iso-propiloxi y similares.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a sistemas de anillo mono o multicíclico no aromático de 3 a 12 átomos de carbono. Los grupos "cicloalquilo" ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares.

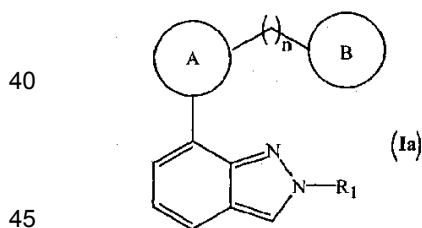
El término "agonista" significa agonista parcial o agonista total.

La frase "cantidad con eficacia terapéutica" se define como una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular (ii) elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular (iii) retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular descritos en la presente descripción.

Se usaron reactivos comerciales sin purificación adicional. Temperatura ambiente se define como un intervalo de temperatura ambiente, típicamente de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C. A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de masas se obtuvieron usando las condiciones de ESI. Los espectros <sup>1</sup>H-NMR se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker. Se usaron como solventes cloroformo deuterado, metanol o dimetilsulfóxido. Como estándar de referencia interna se usó TMS. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores (δ) en partes por millón. Las siguientes abreviaturas se usan para la multiplicidad de las señales de RMN: s=singulete, bs=singulete ancho, d=doblete, t=triplete, q=cuarteto, qui=quinteto, h=hepteto, dd=doble doblete, dt=doble triplete, tt=triplete de tripletes, m=multiplete. Cromatografía se refiere a la cromatografía en columna que se realiza mediante el uso de gel de sílice de 100-200 mallas y se ejecuta en condiciones bajo presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida).

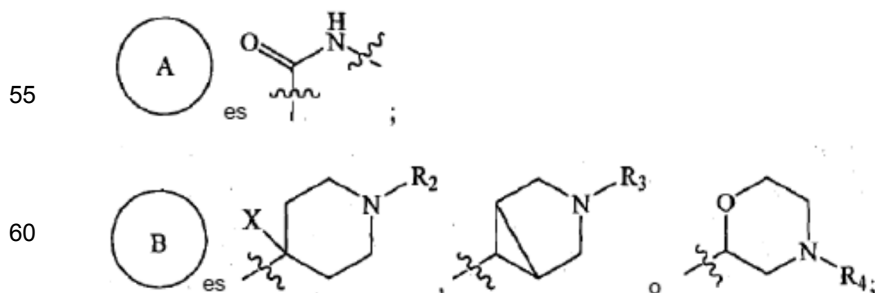
Los compuestos de la fórmula (I) pueden involucrar las modalidades mencionadas más abajo. Debe entenderse que las modalidades que se muestran más abajo son ilustrativas de la presente invención y no están destinadas a limitar las reivindicaciones a las modalidades específicas ejemplificadas.

Una modalidad de la fórmula (I) incluye los compuestos de la fórmula (Ia),

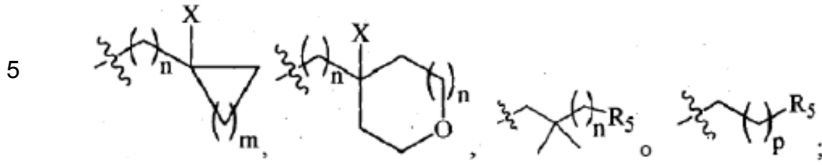


estereoisómeros de estos y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde,

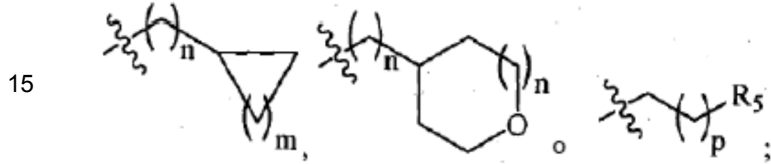
50 R<sub>1</sub> es alquilo o cicloalquilo;



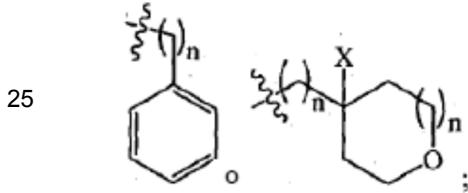
R<sub>2</sub> es alquilo,



R<sub>3</sub> es alquilo,

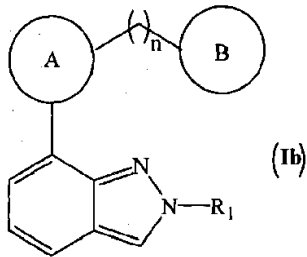


R<sub>4</sub> es



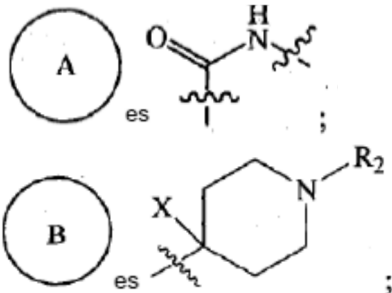
R<sub>5</sub> es flúor, hidroxilo o alcoxi;  
 X es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;  
 "n" es un número entero en el intervalo de 0 a 1, ambos incluidos;  
 "m" es un número entero en el intervalo de 1 a 4, ambos incluidos;  
 "p" es un número entero en el intervalo de 0 a 3, ambos incluidos.

Otra modalidad de la fórmula (I) incluye los compuestos de la fórmula (Ib),

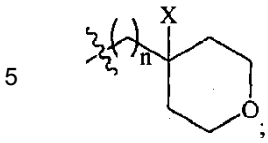


estereoisómeros de estos y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde,

R<sub>1</sub> es alquilo o cicloalquilo;



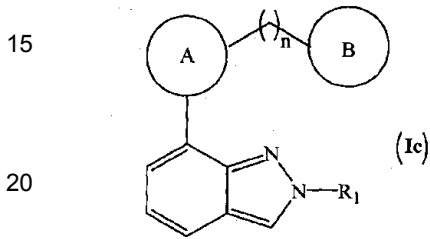
R<sub>2</sub> es



X es hidroxilo;

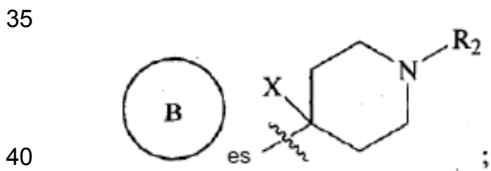
10 "n" es un número entero en el intervalo de 0 a 1, ambos incluidos.

Otra modalidad de la fórmula (I) incluye los compuestos de la fórmula (Ic),



25 estereoisómeros de estos y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde,

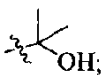
R<sub>1</sub> es alquilo;



R<sub>2</sub> es



50 R<sub>5</sub> es alcoxi o



55

X es hidrógeno o hidroxilo;

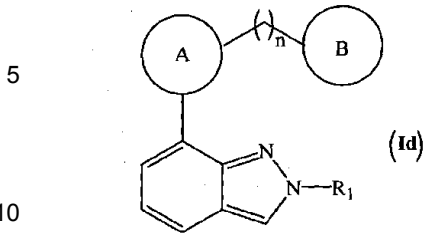
"n" es un número entero en el intervalo de 0 a 1, ambos incluidos;

"p" es un número entero en el intervalo de 0 a 3, ambos incluidos.

60

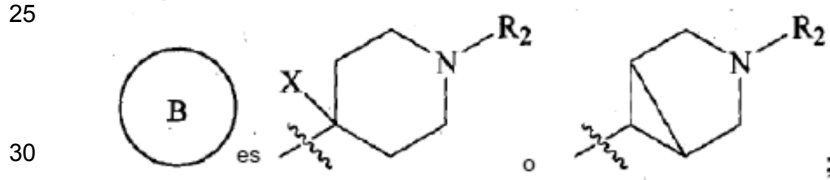
Otra modalidad de la fórmula (I) incluye los compuestos de la fórmula (Id),

65

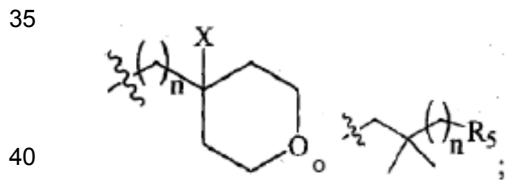


estereoisómeros de estos y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde,

R<sub>1</sub> es alquilo;



R<sub>2</sub> es

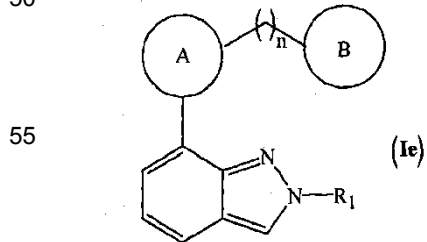


R<sub>5</sub> es flúor, hidroxi o alcoxi;

X es hidrógeno, hidroxi o halógeno;

"n" es un número entero en el intervalo de 0 a 1, ambos incluidos.

Otra modalidad de la fórmula (I) incluye los compuestos de la fórmula (Ie),



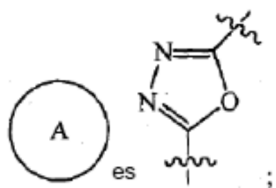
estereoisómeros de estos y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde,

R<sub>1</sub> es alquilo;

65

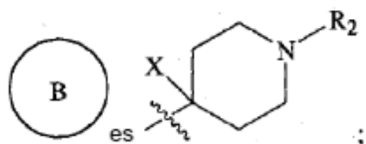


5



10

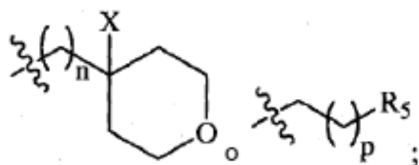
15



20

R<sub>2</sub> es alquilo,

25



30

R<sub>5</sub> es alcoxi;  
X es hidrógeno;  
"n" es un número entero en el intervalo de 0 a 1, ambos incluidos;  
"p" es un número entero en el intervalo de 0 a 3, ambos incluidos.

35

Composiciones farmacéuticas

Para usar los compuestos de la Fórmula (I) estereoisómeros de estos y sales farmacéuticamente aceptables de estos en terapia, ellos se formularán normalmente en composiciones farmacéuticas de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

40

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse convencionalmente mediante el uso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente farmacéuticamente aceptable es un vehículo o un diluyente. Por lo tanto, los compuestos activos de la invención se pueden formular para dosificación oral. Tales composiciones farmacéuticas y los procesos para preparar las mismas son bien conocidos en la técnica (The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, 21 Edición, Williams & Wilkins, 2006).

45

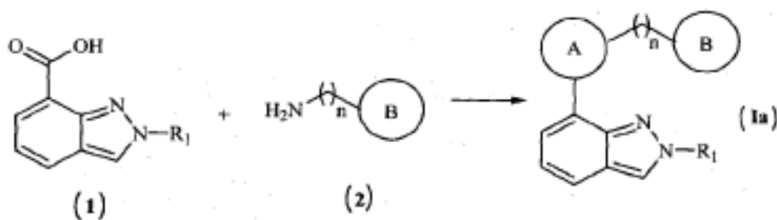
La dosis de los compuestos activos puede variar en dependencia de factores tales como la edad y el peso del paciente, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar y otros factores similares. Por lo tanto, cualquier referencia con respecto a la cantidad farmacológicamente eficaz de los compuestos de la fórmula general (I), estereoisómeros de estos y sales farmacéuticamente aceptables de estos se refiere a los factores mencionados anteriormente.

50

Método de Preparación

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse usando los Esquemas I a V como se muestra más abajo:

55



60

Esquema I:

65

En el Esquema I, anterior todos los símbolos son como los definidos anteriormente. Los compuestos de la fórmula (1a) se preparan de acuerdo con el Esquema I.

5 El compuesto de la fórmula (1) se acopla con el compuesto de la fórmula (2) usando un reactivo de acoplamiento para formar el compuesto de la fórmula (1a). La reacción se lleva a cabo usando un agente de acoplamiento tal como O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato, carbonildiimidazol, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-8 tetrametiluronio hexafluorofosfato o cloruro de tionilo y preferentemente usando O-

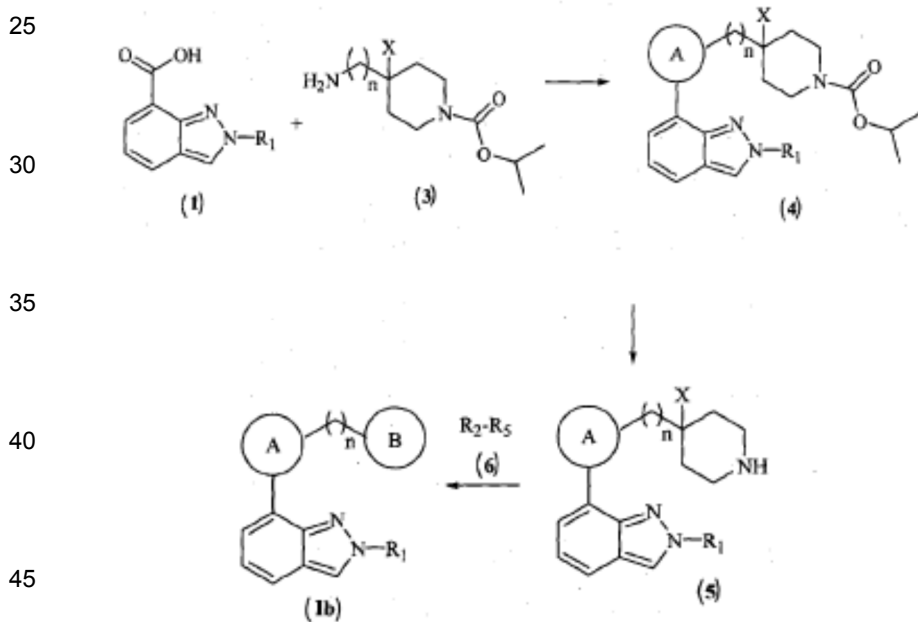
10 (benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato o carbonildiimidazol. Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dietil éter y similares o una mezcla de estos y preferentemente usando diclorometano. La reacción puede afectarse en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, diisopropiletilamina, piridina y similares o una mezcla de los mismos y preferentemente usando diisopropiletilamina. La reacción se produce a temperatura ambiente.

15 La duración de la reacción puede variar de 3 horas a 18 horas, preferentemente en un periodo de 10 a 16 horas.

Los compuestos de la fórmula (1) pueden prepararse usando un procedimiento experimental similar al mencionado en la preparaciones 1 a 2 o pueden prepararse mediante métodos convencionales o pueden estar comercialmente disponibles. Los compuestos de la fórmula (2) pueden prepararse usando procedimientos experimentales similares a los

20 mencionados en las preparaciones 3, 5, 6, 11 y 12 o pueden prepararse mediante métodos convencionales o pueden estar comercialmente disponibles

Esquema II:



50 En el Esquema II, todos los símbolos son como los definidos anteriormente excepto  $R_5$ . Los compuestos de la fórmula (1b) se preparan de acuerdo con el Esquema II.  $R_5$  representa un grupo de salida tal como alquilsulfonato o halógeno.

55 El compuesto de la fórmula (1) se acopla con el compuesto de la fórmula (3) usando un reactivo de acoplamiento para formar el compuesto de la fórmula (4). La reacción se lleva a cabo usando un agente de acoplamiento tal como O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato, carbonildiimidazol, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-8 tetrametiluronio hexafluorofosfato, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo y preferentemente usando O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato. Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dietil éter y similares o una mezcla de estos y preferentemente usando diclorometano. La reacción puede afectarse en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, diisopropiletilamina, piridina y similares o una mezcla de estos y preferentemente usando diisopropiletilamina. La reacción se produce a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede variar de 12 horas a 18 horas, preferentemente en un periodo de 15 a 17 horas.

65

El compuesto de la fórmula (4) se convierte en el compuesto de la fórmula (5) en presencia de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico seco seguido por basificación con bases inorgánicas tal como bicarbonato de sodio. Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como isopropanol, diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dietil éter y similares o una mezcla de estos y preferentemente usando isopropanol. La reacción se produce a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede variar de 1 hora a 14 horas, preferentemente en un periodo de 1 hora a 3 horas.

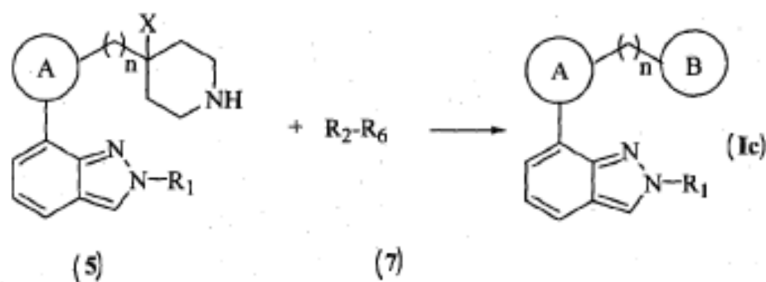
El compuesto de la fórmula (5) reacciona con el compuesto de la fórmula (6) para formar el compuesto de la fórmula (1b). Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como isopropanol, acetonitrilo, diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dietil éter y similares o una mezcla de estos y preferentemente usando metanol. La reacción puede afectarse en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, diisopropiltilamina, piridina y similares o una mezcla de estos y preferentemente usando carbonato de potasio. La reacción se produce a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede variar de 14 horas a 18 horas, preferentemente en un periodo de 15 horas a 17 horas.

Los compuestos de la fórmula (1) pueden prepararse usando un procedimiento experimental similar al mencionado en la preparación 1 o pueden prepararse mediante métodos convencionales o pueden estar comercialmente disponibles.

Los compuestos de la fórmula (3) pueden prepararse usando un procedimiento experimental similar al mencionado en la preparación 4 o pueden prepararse mediante métodos convencionales o pueden estar comercialmente disponibles.

Los compuestos de la fórmula (6) pueden prepararse mediante métodos convencionales o pueden estar comercialmente disponibles.

Esquema III:

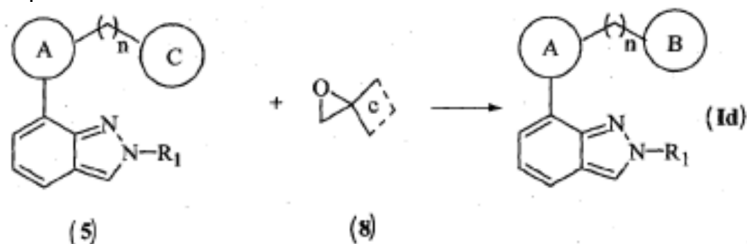


En el Esquema III, todos los símbolos son como los definidos anteriormente excepto R<sub>6</sub>. Los compuestos de la fórmula (1c) se preparan de acuerdo con el Esquema III. R<sub>6</sub> representa un grupo de salida tal como alquilsulfonato y haluro o un grupo formilo. El compuesto de la fórmula (5) reacciona con el compuesto de la fórmula (7) para formar el compuesto de la fórmula (1c). Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como isopropanol, acetonitrilo, diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dietil éter y similares o una mezcla de estos y preferentemente usando dimetilformamida y acetonitrilo. El desplazamiento del grupo de salida puede afectarse en presencia de bases tales como carbonato de cesio, trietilamina, carbonato de potasio, diisopropiltilamina, piridina y similares o una mezcla de estos y preferentemente usando carbonato de cesio o carbonato de potasio. Para la aminación reductiva de compuestos de carbonilo, se usaron reactivos de borano tales como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio.

Los compuestos de la fórmula (5) pueden prepararse usando un procedimiento experimental similar al mencionado en la Etapa (ii) del ejemplo 26 y la preparación 8 o pueden prepararse mediante métodos convencionales o pueden estar comercialmente disponibles.

Los compuestos de la fórmula (7) pueden prepararse mediante métodos convencionales o pueden estar comercialmente disponibles.

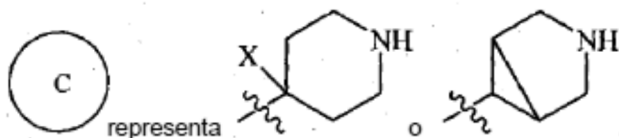
Esquema IV:



En el Esquema IV, todos los símbolos son como los definidos anteriormente. Los compuestos de la fórmula (Id) se preparan de acuerdo con el Esquema IV. Los compuestos de la fórmula (8) representan 2,2-dimetiloxirano, 1,6-dioxaspiro[2.5]octano y óxido de isobutileno

5

10



15

20

El compuesto de la fórmula (5) reacciona con el compuesto de la fórmula (8) para formar el compuesto de la fórmula (Id). Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como isopropanol, acetonitrilo, diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dietil éter y similares o una mezcla de estos y preferentemente usando metanol, dimetilformamida y diclorometano. La reacción puede afectarse en presencia de una base tal como carbonato de cesio, trietilamina, carbonato de potasio, diisopropiletilamina, piridina y similares o una mezcla de estos y preferentemente usando trietilamina y carbonato de cesio. La duración de la reacción puede variar de 5 horas a 25 horas, preferentemente en un período de 6 horas a 24 horas.

25

Los compuestos de la fórmula (5) pueden prepararse usando un procedimiento experimental similar al mencionado en la Etapa (ii) del ejemplo 26, Etapa (i) del ejemplo 32, las preparaciones 7 a 9 pueden prepararse mediante métodos convencionales o pueden estar comercialmente disponibles.

Los compuestos de la fórmula (8) pueden prepararse mediante métodos convencionales o pueden estar comercialmente disponibles.

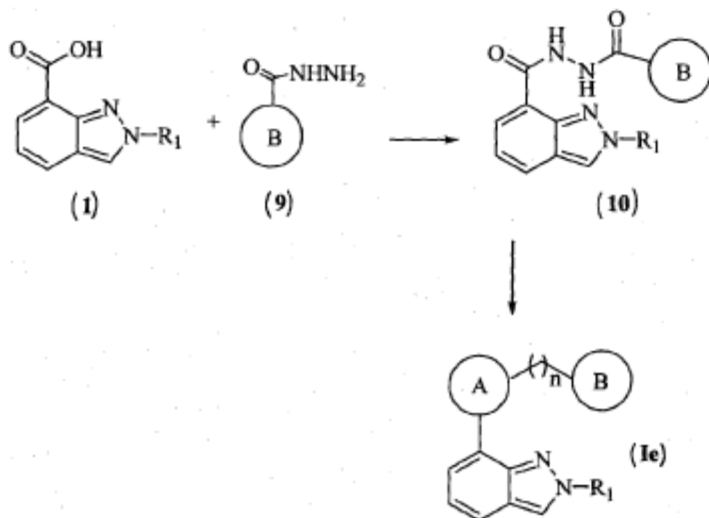
Esquema V:

30

35

40

45



50

55

El compuesto de la fórmula (1) se acopla con el compuesto de la fórmula (9) usando un reactivo de acoplamiento para formar el compuesto de la fórmula (10). La reacción se lleva a cabo usando un agente de acoplamiento tal como O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato, carbonildiimidazol, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato oxalil cloruro o cloruro de tionilo y preferentemente usando cloruro de tionilo. Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como diclorometano, dicloroetano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dietil éter y similares o una mezcla de estos y preferentemente usando dicloroetano. La duración de la reacción puede variar de 30 minutos a 2 horas, preferentemente por un periodo de 45 minutos a 1.5 horas.

60

65

El compuesto de la fórmula (10) se cicla para formar el compuesto de la fórmula (Ie) usando agente de deshidratación. La reacción se lleva a cabo usando agente de deshidratación tal como oxiclورو de fósforo, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo o cloruro de tionilo, preferentemente usando oxiclورو de fósforo. Esta reacción se lleva a cabo en un solvente tal como diclorometano, dicloroetano tetrahidrofurano, tolueno, dietil éter y similares o una mezcla de estos, preferentemente usando dicloroetano. La duración de la reacción puede variar de 4 horas a 8 horas, preferentemente en un periodo de 5 horas a 7 horas.

Los compuestos de la fórmula (9) pueden prepararse usando un procedimiento experimental similar al mencionado en la preparación 1 o pueden prepararse mediante métodos convencionales o pueden estar comercialmente disponibles.

5 Los compuestos de la fórmula (10) pueden prepararse usando procedimientos experimentales similares al mencionado en la preparación 10 o pueden prepararse mediante métodos convencionales o pueden estar comercialmente disponibles.

10 Si es necesario, sales farmacéuticamente aceptables para los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse convencionalmente mediante reacción con el ácido apropiado o derivado ácido.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1 - 19. Las sales se forman con ácidos inorgánicos por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, ácido metanosulfónico o naftalenosulfónico. Las sales más preferidas de los compuestos de la Fórmula (I) son tartratos, fumaratos, oxalatos e hidroccloruros.

20 Ciertos compuestos de la fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a sus mezclas, incluidos los racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar entre sí mediante los métodos habituales o cualquier isómero dado se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a formas tautómeras y mezclas de las mismas.

25 Los estereoisómeros como regla, se obtienen generalmente como racematos que se pueden separar en los isómeros ópticamente activos de una manera conocida per se. En el caso de los compuestos de la fórmula general (I) que tienen un átomo de carbono asimétrico, la presente invención se refiere a la forma D, a la forma L y a las mezclas D,L y en el caso del compuesto de la fórmula general (I) que contiene un número de átomos de carbono asimétricos, las formas diastereoméricas y la invención se extienden a cada una de estas formas estereoisoméricas y a mezclas de las mismas incluyendo racematos. Los compuestos de fórmula general (I) que tienen un carbono asimétrico y que como regla se obtienen como racematos pueden separarse uno a partir del otro por los métodos habituales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por estereo específico o síntesis asimétrica. Sin embargo, también es posible emplear un compuesto ópticamente activo desde el principio, obteniéndose después como compuesto final un compuesto enantiomérico o diastereomérico ópticamente activo correspondiente.

35 Los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse por una o más formas presentadas a continuación:

- i) Uno o más de los reactivos pueden usarse en su forma ópticamente activa.
- 40 ii) El catalizador ópticamente puro o los ligandos quirales junto con el catalizador metálico pueden emplearse en el proceso de reducción. El catalizador de metal puede ser Rodio, Rutenio, Indio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferentemente fosfinas quirales (*Principles of Asymmetric synthesis*, J. E. Baldwin Ed., *Tetrahedron series*, 14, 311-316).
- 45 iii) La mezcla de los estereoisómeros puede resolverse mediante métodos convencionales tales como la formación de sales diastereoméricas con ácidos quirales o aminas quirales o aminoalcoholes quirales, aminoácidos quirales. La mezcla resultante de diastereómeros se puede separar después por métodos de cristalización fraccionada tal como, cromatografía y similares, que es seguida por una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente activo hidrolizando el derivado (Jacques y otros, "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).
- 50 iv) La mezcla de estereoisómeros se puede resolver por métodos convencionales tal como resolución microbiana, resolviendo las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales.

Los ácidos quirales que se pueden emplear pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido canforsulfónico, aminoácidos y similares. Las bases quirales que se pueden emplear pueden ser alcaloides cinchona, brucina o un aminoácido básico tal como lisina, arginina y similares. En el caso de los compuestos de la fórmula general (I) que contiene isomería geométrica, la presente invención se refiere a todos estos isómeros geométricos.

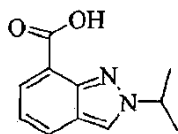
## 55 EJEMPLOS

Los compuestos novedosos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos experimentales, mediante el uso de materiales de partida y condiciones de reacción apropiadas.

60 Preparación 1: Preparación de ácido 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxílico

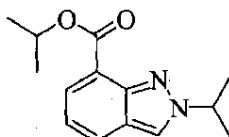
65

5



10 Etapa (i): Preparación de isopropil 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxilato

15



20 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (NaH) (60 % en nujol, 6.18 gramos, 154.6 mmoles) en dimetilformamida seca (DMF) (61 ml) enfriada a 0 °C se añadió una solución de ácido indazol-7-carboxílico (10.03 gramos, 61.9 mmoles) en DMF (61 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente hasta 0 °C y 2-yodopropano puro (14.8 ml, 148 mmoles) se añadió durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 32 horas antes de enfriarse hasta 0 °C y se apagó al añadir hielo molido. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (DCM). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el éster anterior (20.5 gramos) el cual se tomó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

25 <sup>1</sup>H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.43 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.68 (6H, bs), 4.93 - 5.05 (1H, m), 5.32 - 5.42 (1H, m), 7.11 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.0 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.06 (1H, s).

30 Masa (m/z): 247.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Preparación de ácido 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxílico

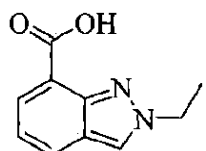
35 A una solución agitada de isopropil 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxilato (20.49 gramos, obtenido en la etapa anterior) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano (THF) y agua (122 ml) a 0 °C se añadió hidróxido de sodio (NaOH) (8.36 gramos, 208.0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente, se calentó hasta reflujo y después se sometió a reflujo por 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener una masa cruda la cual se diluyó con agua, se extrajo con éter, se acidificó hasta pH 5-6 y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título anterior (11.1 gramos). Rendimiento: 88 %.

40 <sup>1</sup>H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.71 (6H, d, J = 6.6 Hz), 4.82 - 4.92 (1H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.12 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 7.0 Hz), 12.1 (1H, bs).

Masa (m/z): 205.1 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación 2: Preparación de ácido 2-etil-2H-indazol-7-carboxílico

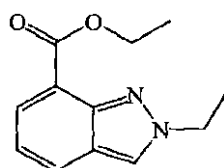
45



50

Etapa (i): Preparación de etil 2-etil-2H-indazol-7-carboxilato

55



60

65

A una suspensión agitada de NaH (60 % en nujol, 0.62 gramos, 15.4 mmoles) en DMF seco (8 ml) enfriada a 0 °C se añadió una solución de ácido indazol-7-carboxílico (1.0 gramos, 6.1 mmoles) en DMF (16 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente hasta 0 °C y yoduro de etilo puro (1.2 ml, 14.8 mmoles) se añadió durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 32 horas antes de enfriarse hasta 0 °C y se apagó al añadir hielo molido. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1.8 gramos) el cual se tomó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.67 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.76 (2H, q), 4.47 (2H, q), 7.13 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 9.5 Hz). Masa (m/z): 219.1 (M+H)<sup>+</sup>.

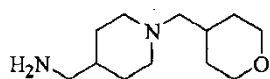
Etapa (ii): Preparación de ácido 2-etil-2H-indazol-7-carboxílico

A una solución agitada de etil 2-etil-2H-indazol-7-carboxilato (1.8 gramos, obtenido en la etapa anterior) en una mezcla 1:1 de THF y agua (32 ml) a 0 °C se añadió NaOH (0.83 gramos, 20.7 mmoles). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y después se sometió a reflujo por 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener una masa cruda la cual se diluyó con agua, se extrajo con éter, se acidificó hasta pH 5-6 y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título anterior (1.02 gramos). Rendimiento: 87 % para las dos etapas anteriores.

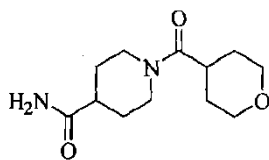
<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.69 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.55 (2H, q), 7.26 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.23 Hz), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 7.0 Hz), 12.0 (1H, bs).

Masa (m/z): 191.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación 3:4-Aminometil-1-(tetrahidropiran-4-il metil) piperidina



Etapa (i): Preparación de 1-(tetrahidropiran-4-carbonil) piperidina-4-carboxamida

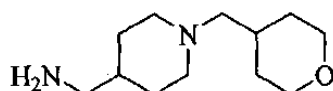


A una solución agitada de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (10.0 gramos, 76.9 mmoles) en DCM (308 ml) enfriada a 0 °C, se añadió CDI (15.0 gramos, 92.3 mmoles). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la masa cruda, así obtenida, se disolvió en DMF (154 ml). La solución de piperidina-4-carboxamida (11.8 gramos, 92.3 mmoles) en DMF (154 ml) se añadió durante un periodo de 30 minutos. Después de agitar por 16 horas, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto crudo se trituró con etilacetato (EtOAc) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (15.1 gramos). Rendimiento: 82 %.

<sup>1</sup>H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm): 1.20 - 1.35 (1H, m), 1.35 - 1.65 (5H, m), 1.65 - 1.80 (2H, m), 2.25 - 2.35 (1H, m), 2.50 - 2.60 (1H, m), 3.80 - 3.90 (1H, m), 2.95 - 3.08 (1H, m), 3.35 - 3.45 (2H, m), 3.80 - 3.88 (2H, m), 3.90 - 4.00 (1H, m), 4.30 - 4.40 (1H, m), 6.79 (1H, bs), 7.28 (1H, bs).

Masa (m/z): 241.4 (M+H)<sup>+</sup>.

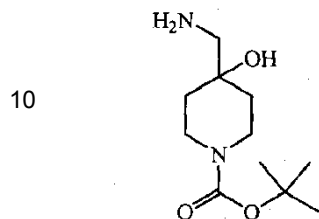
Etapa (ii): Preparación de 4-aminometil-1-(tetrahidropiran-4-il metil) piperidina



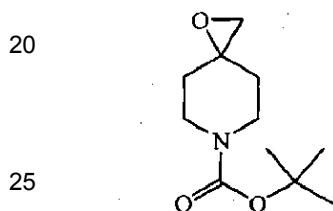
A la solución agitada de 1-(tetrahidropiran-4-carbonil) piperidina-4-carboxamida (8.2 gramos, 34.1 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en THF (136 ml) enfriada a 0 °C, una solución de hidruro de litio aluminio (LiAlH<sub>4</sub>) (1M, 136.4 ml) en THF se añadió durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y después se sometió a reflujo por 5 horas. La masa de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH) (2.5 N, 34 ml). Después de agitar por 15 minutos, la masa cruda se filtró a través de una almohadilla de celita. La almohadilla de celita se lavó con mezclas 1:9 de metanol y DCM. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título anterior (8.3 gramos). Rendimiento: Cuantitativo.

$^1\text{H}$  - NMR  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  ppm): 1.12 - 1.32 (5H, m), 1.62 - 1.80 (5H, m), 1.80 - 1.90 (2H, m), 2.14 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.83 - 2.90 (2H, m), 3.32 - 3.42 (2H, m), 3.92 - 4.40 (m, 2H).  
Masa (m/z): 213.3 (M+H) $^+$ .

5 Preparación 4: Preparación de terc-butil 4-aminometil-4-hidroxi piperidina-1-carboxilato



Etapa (i): Preparación de terc-butil 1-oxa-6-aza espiro[2.5]octano-6-carboxilato



A una suspensión agitada de NaH (60 % en nujol, 0.24 gramos, 6.03 mmoles), lavada con hexanos (antes del uso) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (10.0 ml) a temperatura ambiente, se añadió yoduro de trimetiloxosulfonio (1.32 gramos, 6.0 mmoles). Después de agitar por 15 minutos, se añadió N-boc piperidin-4-ona (1.0 gramos, 5.0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente antes de apagarse por la adición de agua helada. La masa de reacción se extrajo después con etil acetato (EtOAc) y la capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título anterior (0.65 gramos). Rendimiento: 60 %.

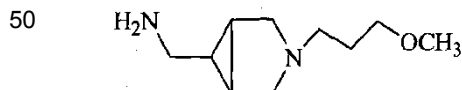
30  
35  $^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm): 1.47 (9H, s), 1.59 - 1.62 (2H, m), 1.76 - 1.83 (2H, m), 2.69 (2H, s), 3.39 - 3.45 (2H, m), 3.70 - 3.73 (1H, m).  
Masa (m/z): 158 (M-56) $^+$ .

Etapa (ii): Preparación de terc-butil 4-aminometil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

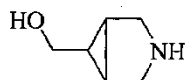
40 A una solución agitada de terc-butil 1-oxa-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato (0.64 gramos, 3.0 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente, se añadió una solución de amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) en metanol (7M, 8 ml) y la reacción se agitó por 12 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener la masa cruda la cual se trituró con hexanos y éter lo cual produjo el compuesto del título anterior (0.6 gramos). Rendimiento: 86 %.

45  $^1\text{H}$  - NMR  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  ppm): 1.45 (9H, s), 1.35 - 1.60 (4H, m), 2.63 (2H, s), 3.10 - 3.25 (2H, m), 3.80 - 3.95 (2H, m).  
Masa (m/z): 231.5 (M+H) $^+$ .

Preparación 5: 6-Aminometil-3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



Etapa (i): Preparación de (3-aza bicyclo[3.1.0]hex-6-il) metanol



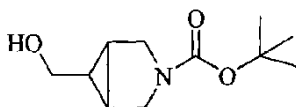
Gas hidrógeno se pasó dentro de una solución agitada de (3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metanol (SYNLETT, 1996, 1097; 15.50 gramos, 0.076 moles) e hidróxido de paladio (7.75 gramos, 50 % p/p) en metanol (150 ml) durante un periodo de 6 horas, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por cromatografía de capa fina (TLC). Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (8.20 gramos). Rendimiento: 69 %.

65



$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm): 0.89 - 0.96 (1H, m), 1.35 - 1.42 (2H, m), 2.05 - 2.07 (2H, m), 2.85 - 2.88 (2H, m), 2.98 - 3.01 (2H, m), 3.50 - 3.52 (1H, m), 3.94 - 3.96 (1H, m).  
Masa (m/z): 114.3 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Etapa (ii): Preparación de terc-butil 6-hidroximetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato



10

Di-terc-butil dicarbonato (16.96 gramos, 0.077 moles) se añadió a una solución de (3-aza bicyclo[3.1.0]hex-6-il) metanol (8.00 gramos, 0.070 moles, obtenido en la etapa anterior) y TEA (11.40 gramos, 0.112 moles) en DCM (150 ml) a 10 °C. La masa de reacción se agitó por 2 horas a 10 °C, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se lavó con agua helada (50 ml), solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando etil acetato:n-hexano (50:50) para proporcionar el compuesto del título anterior (7.84 gramos). Rendimiento: 52 %.

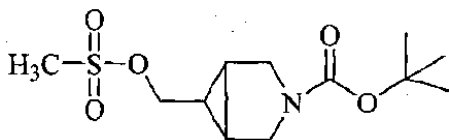
15

20

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm): 0.92 - 0.97 (1H, m), 1.33 - 1.36 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.55 - 1.60 (2H, m), 3.32 - 3.37 (2H, m), 3.43 - 3.48 (1H, m), 3.53 - 3.58 (2H, m), 3.61 - 3.64 (1H, m).  
Masa (m/z): 158.1 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Etapa (iii): Preparación de terc-butil 6-metanosulfoniloximetil-3-aza bicyclo[3.1.0] hexano-3-carboxilato

25



30

Una solución de metanosulfonilcloruro (4.42 gramos, 0.038 moles) en DCM (25 ml) se añadió a una solución de terc-butil 6-hidroximetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (7.80 gramos, 0.036 moles, obtenido en la etapa anterior) y TEA (5.58 gramos, 0.055 moles) en DCM (100 ml) a 0 °C. La masa de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se lavó con agua helada (50 ml), solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (9.30 gramos). Rendimiento: 87 %.

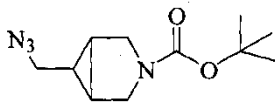
35

40

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm): 1.11 - 1.15 (1H, m), 1.40 - 1.42 (1H, m), 1.45 (9H, s), 3.05 (3H, s), 3.17 - 3.19 (1H, m), 3.37 - 3.41 (2H, m), 3.58 - 3.68 (2H, m), 4.09 - 4.18 (2H, m).  
Masa (m/z): 236.2 (M-56)<sup>+</sup>.

45 Etapa (iv): Preparación de terc-butil 6-azidometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

45



50

Azida de sodio (7.30 gramos, 0.112 moles) se añadió a una solución de terc-butil 6-metanosulfoniloximetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (9.30 gramos, 0.039 moles, obtenido en la etapa anterior) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11.00 gramos, 0.079 moles) en DMF (100 ml) a 10 °C. Después la masa de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se vertió en agua helada (200 ml). El producto se extrajo con EtoAc (3 x 150 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con agua helada (150 ml), solución de salmuera (150 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (7.0 gramos). Rendimiento: 90 %.

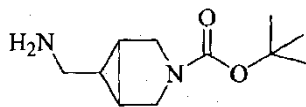
55

60

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm): 0.97 - 1.00 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.50 - 1.53 (2H, m), 3.10 - 3.15 (1H, m), 3.22 - 3.27 (1H, m), 3.35 - 3.39 (2H, m), 3.57 - 3.67 (2H, m).  
Masa (m/z): 183.3 (M-56)<sup>+</sup>.

Etapa (v): Preparación de terc-butil 6-aminometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

65



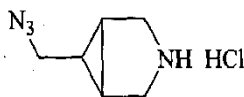
5

Una solución de terc-butil 6-azidometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (1.50 gramos, 0.006 moles, obtenido en la etapa anterior) en una mezcla de THF (30 ml) y agua (3 ml) se trató con trifenilfosfina (2.1 gramos, 0.008 moles). La masa de reacción se agitó por 36 horas a temperatura ambiente, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró al vacío para obtener un residuo crudo, el cual se purificó posteriormente por cromatografía rápida usando trietilamina (TEA): metanol:DCM (2:8:90) para proporcionar el compuesto del título (1.2 gramos). Rendimiento: 90 %.

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 0.66 - 0.70 (1H, m), 0.95 - 0.99 (1H, t), 1.17 - 1.19 (1H, m), 1.33 (9H, s), 1.53 - 1.55 (2H, m), 2.67 - 2.69 (2H, m), 3.36 - 3.41 (2H, m), 7.73 (2H, bs).  
Masa (m/z): 213.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (vi): Preparación de 6-azidometil-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano hidrocloreto

20



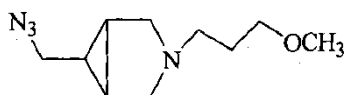
25

A una solución agitada de terc-butil 6-azidometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (19.95 gramos, 83.84 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en isopropanol (42 ml) enfriada a 0 °C, se añadió una solución de hidrocloreto seco (HCl) en isopropanol (3 M, 335 ml) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 12 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la masa cruda se trituró con dietiléter para obtener el compuesto del título anterior (14.39 gramos). Rendimiento: 98 %.

<sup>1</sup>H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.55 - 1.65 (1H, m), 1.65 - 1.80 (2H, m), 3.25 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.40 - 3.50 (2H, m), 3.50 - 3.60 (2H, m), 9.28 (1H, bs), 9.96 (1H, bs).  
Masa (m/z): 139.1 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (vii): Preparación de 6-azidometil-3-(3-metoxi propil)-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano

40



40

A una suspensión agitada de 6-azidometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano hidrocloreto (3.06 gramos, 17.53 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en acetonitrilo (90 ml) a temperatura ambiente, se añadió carbonato de cesio sólido (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (17.1 gramos, 52.6 mmoles) seguido por puro 1-bromo-3-metoxipropano (2.6 ml, 22.8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta reflujo y se sometió a reflujo por 8 horas. Los insolubles se filtraron después de enfriar la masa de reacción hasta la temperatura ambiente y el filtrado se evaporó. El producto crudo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título anterior (3.3 gramos). Rendimiento: 89 %.

<sup>1</sup>H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.43 - 1.55 (1H, m), 1.62 - 1.72 (2H, m), 2.29 (2H, d, J = 8.2 Hz), 2.46 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.08 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.31 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 6.4 Hz).  
Masa (m/z): 211.0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (viii): Preparación de 6-aminometil-3-(3-metoxi propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

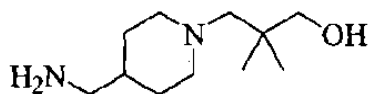
A una solución agitada de 6-azidometil-3-(3-metoxi propil)-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano (3.3 gramos, 15.7 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en THF (75 ml) enfriada a 0 °C, se añadió trifenilfosfina (4.5 gramos, 17.26 mmoles) seguido por agua (1.0 ml, 55.0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 12 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la masa cruda se diluyó con HCl (2N, 33 ml) y se extrajo con éter. La capa acuosa se enfrió hasta 0 °C y se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso (NaHCO<sub>3</sub>) hasta pH 8-9 y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título anterior (2.15 gramos). Rendimiento: 74 %.

<sup>1</sup>H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.18 - 1.22 (2H, m), 1.22 - 1.30 (1H, m), 1.63 - 1.74 (2H, m), 2.25 - 2.31 (2H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.50 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.98 - 3.05 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.34 - 3.42 (2H, m).  
Masa (m/z): 185.2 (M+H)<sup>+</sup>.

65

Preparación 6: Preparación de 3-(4-aminometil piperidin-1-il)-2,2-dimetil propan-1-ol

5

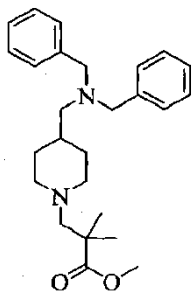


Etapa (i): Preparación de metil 3-{4-[(N,N-dibencilamino) metil] piperidin-1-il}-2,2-dimetil propionato

10

15

20



25

Una solución de 4-(N,N-dibencilamino metil) piperidina (1 gramos, 3.40 mmoles) y metil 2,2-dimetil-3-oxo propionato (1.3 gramos, 10 mmoles) en dicloroetano (DCE) (25 ml) se enfrió hasta 10 °C y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1.58 gramos, 7.45 mmoles). La masa de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Como la TLC mostró la conversión completa del material de partida en producto, la masa de reacción se concentró y la lechada obtenida se diluyó con agua (30 ml). El pH de la masa se apagó a ~ 9.5 usando NH<sub>3</sub> acuoso y el compuesto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml), solución de salmuera (15 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró en vacío rotativo para obtener el residuo crudo, que se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando acetato de etilo:n-hexano (5:95) para proporcionar el compuesto del título (0.78 gramos). Rendimiento: 56.53 %.

30

35

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 0.86 - 0.91 (2H, m), 1.01 - 1.25 (9H, m), 2.04 - 2.13 (1H, m), 2.19 - 2.29 (4H, m), 2.42 (1H, m), 2.68 - 2.71 (1H, m), 3.49 - 3.56 (4H, m), 3.63 - 3.71 (4H, m), 7.20 - 7.35 (10H, m).

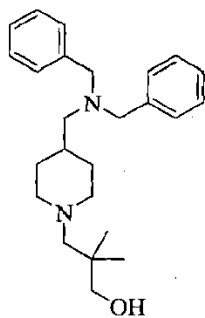
Masa (m/z): 409.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Preparación de 3-{4-[(N,N-dibencilamino) metil] piperidin-1-il}-2,2-dimetil propanol

40

45

50



55

Una solución 1M de LiAlH<sub>4</sub> (5.73 ml) se añadió a una solución agitada de metil 3-{4-[(N,N-dibencilamino) metil] piperidin-1-il}-2,2-dimetil propionato (0.78 gramos, 1.91 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en THF (25 ml) a 0 °C. Después la temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 4 horas a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa se enfrió hasta 0 °C y se añadió agua (1 ml), seguido por EtOAc (25 ml). La solución resultante se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.57 gramos). Rendimiento: 79.7 %.

60

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 0.89 - 0.92 (6H, m), 1.05 - 1.07 (2H, m), 1.19 - 1.26 (2H, m), 1.69 - 1.78 (2H, m), 2.05 - 2.13 (2H, m), 2.20 - 2.36 (6H, m), 2.89 - 2.92 (2H, m), 3.46 - 3.51 (4H, m), 7.20 - 7.35 (10H, m).

Masa (m/z): 381.4 (M+H)<sup>+</sup>.

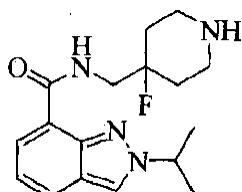
Etapa (iii): Preparación de 3-(4-aminometil piperidin-1-il)-2,2-dimetil propanol

65

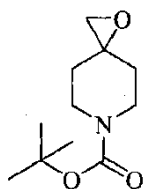
Gas hidrógeno se pasó dentro de una solución agitada de 3-{4-[(N,N-dibencilamino) metil] piperidin-1-il}-2,2-dimetil propanol (0.55 gramos, 1.44 mmoles, obtenido en la etapa anterior) e hidróxido de paladio (0.275 gramos, 50 % p/p) en metanol (25 ml) durante un periodo de 4 horas, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.24 gramos). Rendimiento: 82.75 %.

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm): 0.74 (6H, s), 1.00 - 1.07 (2H, m), 1.20 - 1.25 (1H, m), 1.32 - 1.41 (1H, m), 1.53 - 1.58 (2H, m), 1.98 - 2.09 (3H, m), 2.34 - 2.36 (1H, m), 2.74 - 2.77 (2H, m), 3.13 - 3.15 (4H, m), 4.30 - 4.37 (1H, m), 4.59 - 4.63 (1H, m).  
Masa (m/z): 201.4 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Preparación 7: Preparación de N-[(4-fluoro piperidin-4-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida



20 Etapa (i): Preparación de terc-butil 1-oxa-6-aza espiro[2.5]octano-6-carboxilato

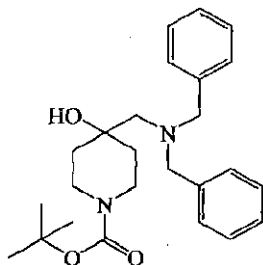


Yoduro de trimetilsulfoxonio (13.3 gramos, 0.06 moles) se añadió a una solución agitada de NaH (60 % dispersión en aceite, 3.0 gramos, 0.126 moles) en THF (150 ml) a 10 °C. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente por 2 horas a la misma temperatura. La masa de reacción se enfrió después hasta 10 °C y se añadió una solución de N-boc-piperidin-4-ona (10.0 gramos, 0.05 moles) en THF (50 ml) a la misma temperatura. Después la temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 3 horas a la misma temperatura. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción (TLC), la masa se apagó en agua helada (300 ml) y el compuesto se extrajo con DCM (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), solución de salmuera (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró en un aparato de vacío rotatorio para obtener el residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando acetato de etilo: n-hexano (15:85) para proporcionar el compuesto del título (7.1 gramos). Rendimiento: 66 %.

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm): 1.47 (9H, s), 1.59 - 1.62 (2H, m), 1.76 - 1.83 (2H, m), 2.69 (2H, s), 3.39 - 3.45 (2H, m), 3.70 - 3.73 (2H, m).

Masa (m/z): 158.2 (M-56)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Preparación de terc-butil 4-[(dibencilamino) metil]-4-hidroxi piperidina-1-carboxilato



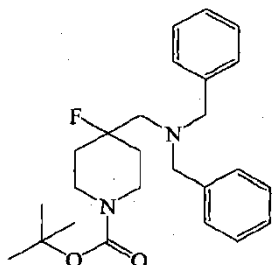
Dibencilamina (7.98 gramos, 0.04 moles) se añadió a una solución agitada de terc-butil 1-oxa-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato (7.86 gramos, 0.036 moles, obtenido en la etapa anterior) y TEA (11.19 gramos, 0.118 moles) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente. Después la temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente hasta 75 °C y se agitó por 38 horas a la misma temperatura. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró en un aparato rotatorio de vacío para obtener el

residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando etil acetato: n-hexano (15:85) para proporcionar el compuesto del título (7.1 gramos).Rendimiento:46 %.

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm):1.43 (9H, s), 1.89 - 1.94 (2H, m), 2.14 - 2.19 (1H, m), 2.55 - 2.60 (2H, m), 2.92 (1H, s), 3.03 - 3.09 (2H, m), 3.43 - 3.45 (1H, m), 3.64 (4H, bs), 3.69 - 3.84 (2H, m), 7.16 - 7.35 (10H, m).

Masa (m/z):411.3 (M+H) $^+$ .

Etapa (iii): Preparación de terc-butil 4-[(dibencilamino) metil]-4-fluoro piperidina-1-carboxilato

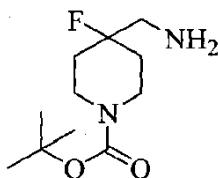


Trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (3.3 gramos, 0.02 moles) se añadió a una solución agitada de terc-butil 4-[(dibencilamino) metil]-4-hidroxi piperidina-1-carboxilato (7.0 gramos, 0.017 moles, obtenido en la etapa anterior) en DCM (70 ml) a - 40 °C. Después la temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche a la misma temperatura. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa se apagó en agua helada (100 ml).El pH de la masa se apagó a ~ 9.5 usando  $\text{NH}_3$  acuoso y el compuesto se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (75 ml), solución de salmuera (75 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró en un aparato de vacío rotatorio para obtener el residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando acetato de etilo:n-hexano (5:95) para proporcionar el compuesto del título (4.35 gramos).Rendimiento:61 %.

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm):1.45 (9H, s), 1.89 - 1.94 (2H, m), 2.14 - 2.19 (1H, m), 2.55 - 2.60 (2H, m), 3.03 - 3.09 (2H, m), 3.43 - 3.45 (1H, m), 3.64 (4H, bs), 3.69 - 3.84 (2H, m), 7.16 - 7.35 (10H, m).

Masa (m/z):413.3 (M+H) $^+$ .

Etapa (iv): Preparación de terc-butil 4-aminometil-4-fluoro piperidina-1-carboxilato

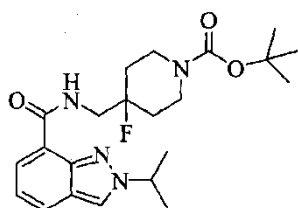


Gas hidrógeno se pasó dentro de una solución agitada de terc-butil 4-aminometil-4-fluoro piperidina-1-carboxilato (1.37 gramos, 3.28 mmoles, obtenido en la etapa anterior) e hidróxido de paladio (1.37 gramos, 50 % p/p) en metanol (30 ml) durante un periodo de 8 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el filtrado se concentró en un aparato rotatorio de vacío para proporcionar el compuesto del título (0.66 gramos).Rendimiento:85 %.

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm):1.38 (9H, s), 1.44 - 1.71 (6H, m), 2.60 - 2.64 (2H, m), 2.95 (2H, bs), 3.73 - 3.76 (2H, m).

Masa (m/z):233.2 (M+H) $^+$ .

Etapa (v): Preparación de N-[(1-terc-butiloxi carbonil-4-fluoro piperidin-4-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7 -carboxamida



Una solución de ácido 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxílico (0.21 gramos, 1.02 mmoles, obtenido en la preparación 1) y CDI (0.25 gramos, 1.54 mmoles) en DCM (10 ml) se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Después se añadió una solución de terc-butil éster del ácido 4-aminometil-4-fluoro piperidina-1-carboxílico (0.3 gramos, 1.29 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en DCM (5 ml). La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se lavó con agua helada (5 ml), solución de salmuera (5 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró en un aparato de vacío rotatorio para obtener el residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando acetato de etilo:n-hexano (50: 50) para proporcionar el compuesto del título (0.38 gramos). Rendimiento:88.37 %.

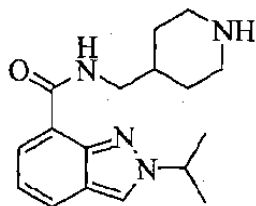
<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm):1.40 (9H, s), 1.57 - 1.59 (6H, d), 1.71 - 1.75 (2H, m), 1.83 - 1.86 (2H, m), 3.15 - 3.16 (2H, m), 3.68 - 3.79 (4H, m), 4.87 - 4.93 (1H, m), 7.17 - 7.21 (1H, m), 7.91 - 8.00 (2H, m), 8.65 (1H, s), 9.46 (1H, bs).  
Masa (m/z):419.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (vi): Preparación de N-[(4-fluoro piperidin-4-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

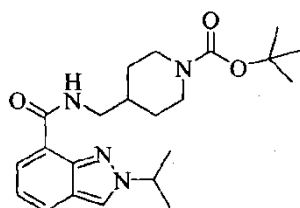
Cloruro de hidrógeno etanólico (23 % p/p, 0.33 gramos, 9.08 mmoles) se añadió a una solución de N-[(1-terc-butiloxi carbonil-4-fluoro piperidin-4-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.38 gramos, 0.9 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en etanol (10 ml) a 10 °C. La masa de reacción se agitó 5 horas a temperatura ambiente, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Cuando la TLC reveló el completamiento de la reacción, la masa de reacción se concentró y la lechada, así obtenida, se disolvió en agua fría (15 ml).El pH se apagó a ~ 9.5 usando soluciones de NH<sub>3</sub> acuosas y el producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.2 gramos). Rendimiento:71.42 %.

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm):1.66 - 1.68 (6H, d), 1.78 - 1.85 (2H, m), 1.90 - 1.96 (2H, m), 2.89 - 2.91 (5H, m), 3.74 - 3.80 (2H, m), 4.87 - 4.93 (1H, m), 7.19 - 7.22 (1H, m), 7.93 - 8.09 (2H, m), 8.43, (1H, s), 9.46 (1H, bs).  
Masa (m/z):319.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación 8: Preparación de N-(piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida



Etapa (i): Preparación de N-[(1-terc-butiloxi carbonil piperidin-4-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida



Una solución de ácido 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxílico (0.4 gramos, 1.96 mmoles, obtenido en la preparación 1) y carbonildiimidazol (0.41 gramos, 2.53 mmoles) en DCM (10 ml) se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Después se añadió una solución de terc-butil 4-(aminometil) piperidina-1-carboxilato (0.47 gramos, 2.20 mmoles) en DCM (5 ml). La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se transfirió a un embudo de separación, se lavó con agua fría (5 ml), solución de salmuera (5 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró en un aparato de vacío rotatorio para obtener el residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando acetato de etilo:n-hexano (50: 50) para proporcionar el compuesto del título (0.59 gramos).Rendimiento:75.64 %.<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm):1.13 - 1.16 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.57 - 1.59 (6H, d), 1.71 - 1.75 (4H, m), 2.70 - 2.76 (2H, m), 3.32 - 3.36 (2H, m), 3.95 - 3.97 (2H, m), 4.87 - 4.94 (1H, m), 7.16 - 7.19 (1H, m), 7.91 - 7.97 (2H, m), 8.65 (1H, s), 9.25 (1H, bs).  
Masa (m/z):401.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Preparación de N-(piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

Cloruro de hidrógeno etanólico (23 % p/p, 0.33 gramos, 9.08 mmoles) se añadió a una solución de N-[(1-terc-butiloxi carbonil piperidin-4-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.58 gramos, 1.45 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en etanol (20 ml) a 10 °C. La masa de reacción se agitó 5 horas a temperatura ambiente, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Cuando la TLC reveló el completamiento de la reacción, la masa de

5

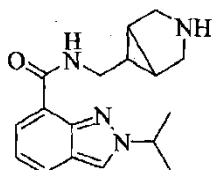
reacción se concentró y la lechada, así obtenida, se diluyó en agua fría (15 ml). El pH se apagó a ~ 9.5 usando una solución de NH<sub>3</sub> acuosa y el producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.34 gramos). Rendimiento: 79.06 %.

10

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.18 - 1.24 (4H, m), 1.57 - 1.59 (6H, d), 1.66 - 1.73 (4H, m), 2.49 - 2.55 (2H, m), 2.96 - 3.01 (2H, m), 4.87 - 4.94 (1H, m), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.91 - 7.97 (2H, m), 8.65 (1H, s), 9.26 - 9.28 (1H, t).  
Masa (m/z): 301.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación 9: Preparación de N-[(3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

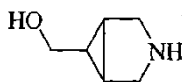
15



20

Etapa (i): Preparación de (3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il) metanol

25



30

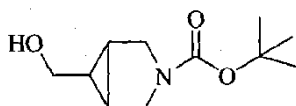
Gas hidrógeno se pasó dentro de una solución agitada de (3-bencil-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il) metanol (15.50 gramos, 0.076 moles) e hidróxido de paladio (7.75 gramos, 50 % p/p) en metanol (150 ml) durante un periodo de 6 horas, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (8.2 gramos). Rendimiento: 69 %.

35

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 0.89 - 0.96 (1H, m), 1.35 - 1.42 (2H, m), 2.05 - 2.07 (2H, m), 2.85 - 2.88 (2H, m), 2.98 - 3.01 (2H, m), 3.50 - 3.52 (1H, m), 3.94 - 3.96 (1H, m).  
Masa (m/z): 114.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Preparación de terc-butil 6-hidroxi metil-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

40



45

Di-terc-butyl dicarbonato (16.96 gramos, 0.077 moles) se añadió a una solución de (3-aza bicyclo[3.1.0]hex-6-il) metanol (8.0 gramos, 0.070 moles, obtenido en la etapa anterior) y TEA (11.40 gramos, 0.112 moles) en DCM (150 ml) a 10 °C. La masa de reacción se agitó por 2 horas a 10 °C, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se lavó con agua helada (50 ml), solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando etil acetato:n-hexano (50:50) para proporcionar el compuesto del título (7.84 gramos). Rendimiento: 52 %.

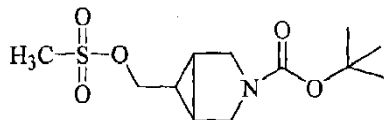
50

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 0.92 - 0.97 (1H, m), 1.33 - 1.36 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.55 - 1.60 (2H, m), 3.32 - 3.37 (2H, m), 3.43 - 3.48 (1H, m), 3.53 - 3.58 (2H, m), 3.61 - 3.64 (1H, m).  
Masa (m/z): 158.1 (M+H)<sup>+</sup>.

55

Etapa (iii): Preparación de terc-butil 6-metanosulfoniloximetil-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

60



65

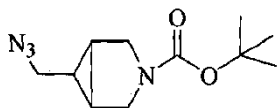
Una solución de metanosulfonilcloruro (4.42 gramos, 0.038 moles) en DCM (25 ml) se añadió a una solución de terc-butil 6-hidroximetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (7.80 gramos, 0.036 moles, obtenido en la etapa anterior) y TEA (5.58 gramos, 0.055 moles) en DCM (100 ml) a 0 °C. La masa de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción

(TLC), la masa de reacción se lavó con agua helada (50 ml), solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (9.30 gramos). Rendimiento: 87 %.

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.11 - 1.15 (1H, m), 1.40 - 1.42 (1H, m), 1.45 (9H, s), 3.05 (3H, s), 3.17 - 3.19 (1H, m), 3.37 - 3.41 (2H, m), 3.58 - 3.68 (2H, m), 4.09 - 4.18 (2H, m).

Masa (m/z): 236.2 (M-56)<sup>+</sup>.

Etapa (iv): Preparación de terc-butil 6-azidometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato



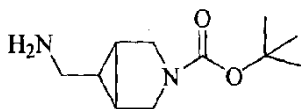
Azida de sodio (7.30 gramos, 0.112 moles) se añadió a una solución de terc-butil 6-metanosulfoniloximetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (9.30 gramos, 0.039 moles, obtenido en la etapa anterior) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11.00 gramos, 0.079 moles) en DMF (100 ml) a 10 °C. Después la masa de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción

(TLC), la masa de reacción se vertió en agua helada (200 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con agua helada (150 ml), solución de salmuera (150 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (7.0 gramos). Rendimiento: 90 %.

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 0.97 - 1.00 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.50 - 1.53 (2H, m), 3.10 - 3.15 (1H, m), 3.22 - 3.27 (1H, m), 3.35 - 3.39 (2H, m), 3.57 - 3.67 (2H, m).

Masa (m/z): 183.3 (M-56)<sup>+</sup>.

Etapa (v): Preparación de terc-butil 6-aminometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

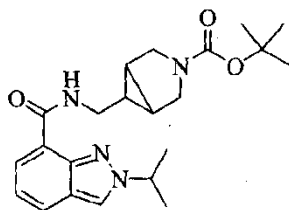


Una solución de terc-butil 6-azidometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (1.50 gramos, 0.006 moles, obtenido en la etapa anterior) en una mezcla de THF (30 ml) y agua (3 ml) se trató con trifenilfosfina (2.1 gramos, 0.008 moles). La masa de reacción se agitó por 36 horas a temperatura ambiente, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró al vacío para obtener un residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando trietilamina (TEA), metanol y diclorometano en una relación 2:8:90 respectivamente para proporcionar el compuesto del título (1.2 gramos). Rendimiento: 90 %.

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 0.66 - 0.70 (1H, m), 0.95 - 0.99 (1H, t), 1.17 - 1.19 (1H, m), 1.33 (9H, s), 1.53 - 1.55 (2H, m), 2.67 - 2.69 (2H, m), 3.36 - 3.41 (2H, m), 7.73 (2H, bs).

Masa (m/z): 213.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (vi): Preparación de N-[(3-terc-butiloxi carbonil-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7 - carboxamida





Una solución de ácido 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxílico (0.25 gramos, 1.21 mmoles, obtenido en la preparación 1) y CDI (0.294 gramos, 1.81 mmoles) en DCM (10 ml) se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Después se añadió una solución de terc-butil 6-aminometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (0.364 gramos, 1.71 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en DCM (5 ml). La masa de reacción se agitó durante la noche (16 horas) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), la masa de reacción se lavó con agua helada (5 ml), solución de salmuera (5 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró en un aparato rotatorio de vacío para obtener el residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando EtOAc: n-hexano (50: 50) para proporcionar el compuesto del título (0.36 gramos). Rendimiento: 73.46 % .

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 0.81 - 0.85 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.60 - 1.62 (6H, d), 3.29 - 3.47 (7H, m), 4.87- 4.93 (1H, m), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.91 - 7.97 (2H, m), 8.66 (1H, s), 9.36 (1H, bs).

Masa (m/z): 399.4 (M+H)<sup>+</sup>.

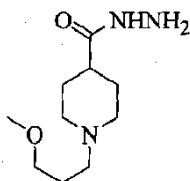
Etapa (vii): Preparación de N-[(3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

Cloruro de hidrógeno etanólico (23 % p/p, 0.33 gramos, 9.03 mmoles) se añadió a una solución de N-[(3-terc-butiloxi carbonil-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.36 gramos, 0.9 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en etanol (20 ml) a 10 °C. La masa de reacción se agitó 5 horas a temperatura ambiente, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después que la TLC mostró el completamiento de la reacción, la masa de reacción se concentró y la lechada, así obtenida, se disolvió en agua helada (15 ml). El pH se apagó a ~ 9.5 usando una solución de NH<sub>3</sub> acuosa y el producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.22 gramos). Rendimiento: 81.48 %.

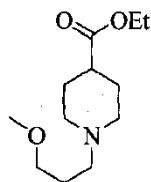
<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.03 - 1.07 (1H, m), 1.43 - 1.47 (2H, m), 1.60 - 1.61 (6H, d), 2.69 - 2.72 (2H, m), 2.87 - 2.93 (2H, m), 3.27 - 3.43 (3H, m), 4.88 - 4.95 (1H, m), 7.15 - 7.19 (1H, m), 7.89 - 7.98 (2H, m), 8.63 (1H, s), 9.28 (1H, bs).

Masa (m/z): 299.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación 10: Preparación de ácido 1-(3-metoxi propil) piperidina-4-carboxílico hidrazida



Etapa (i) Preparación de etil 1-(3-metoxi propil) piperidina-4-carboxilato



A una mezcla agitada de isonipecotato de etilo (50.5 gramos, 321 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (59.1 gramos, 428 mmoles) en acetonitrilo a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-3-metoxipropano (40 ml, 350.0 mmoles) durante un periodo de 15 minutos. La reacción se calentó gradualmente hasta reflujo y se mantuvo a esta temperatura por 7 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. La masa cruda se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con DCM (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título anterior como un líquido gomoso (65.3 gramos). Rendimiento: 90 %.

<sup>1</sup>H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.68 - 1.74 (4H, m), 1.82 - 1.85 (2H, m), 1.90 - 1.95 (2H, m), 2.18 - 2.22 (2H, m), 2.31 - 2.35 (2H, m), 2.80 - 2.83 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.35 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.04 - 4.09 (2H, q).

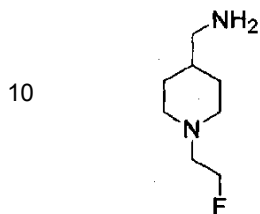
Masa (m/z): 230.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Preparación de ácido 1-(3-metoxi propil) piperidina-4-carboxílico hidrazida

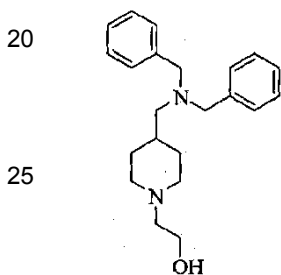
A una solución agitada de etil 1-(3-metoxi propil) piperidina-4-carboxilato (65.3 gramos, 285 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en metanol (500 ml) se añadió hidrato de hidrazina (100 ml, 2.0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta reflujo por 10 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El sólido seco se diluyó con agua (50 ml) y DCM (500 ml). Las dos capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título anterior como un líquido gomoso (56.4 gramos). Rendimiento: 91.9 %.

$^1\text{H}$  - NMR  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  ppm): 1.70 - 1.83 (6H, m), 1.90 - 1.96 (2H, m), 2.01 - 2.11 (1H, m), 2.36 - 2.40 (2H, m), 2.90 - 2.99 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.41 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.0 (2H, bs), 6.99 (1H, bs).  
Masa (m/z): 216.3 (M+H) $^+$ .

5 Preparación 11: Preparación de 4-aminometil-1-(2-fluoro etil) piperidina



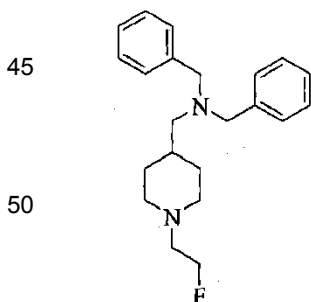
Etapa (i): Preparación de 2-[4-(N,N-dibencilamino metil) piperidin-1-il] etanol



30 Una mezcla de 4-(N,N-dibencilamino metil) piperidina (1.0 gramos, 3.40 mmoles), bromo etanol (0.64 gramos, 5.10 mmoles),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 gramos, 7.24 mmoles) y acetonitrilo (25 ml) se agitó por 16 horas a temperatura de reflujo. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después que la TLC mostró el completamiento de la reacción, la masa de reacción se vertió en agua helada (40 ml). El compuesto se extrajo con etil acetato (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml), solución de salmuera (15 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La capa orgánica se concentró en un aparato rotatorio al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.91 gramos). Rendimiento: 79.82 %.

35  $^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm): 0.83 - 0.91 (2H, m), 1.14 - 1.18 (2H, m), 1.50 - 1.55 (2H, m), 1.65 - 1.69 (2H, m), 1.82 - 1.87 (2H, m), 1.94 - 1.97 (2H, m), 2.14 - 2.18 (2H, m), 2.72 - 2.76 (2H, m), 3.27 - 3.56 (6H, m), 7.19 - 7.32 (10H, m).  
Masa (m/z): 339.3 (M+H) $^+$ .

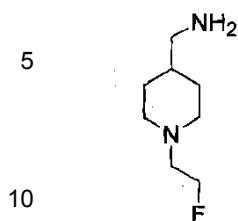
40 Etapa (ii): Preparación de 4-(N,N-dibencilaminometil)-1-(2-fluoroetil) piperidina



55 Trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (0.6 gramos, 3.69 mmoles) se añadió a una solución agitada de 2-[4-(N,N-dibencilamino metil) piperidin-1-il] etanol (0.5 gramos, 1.47 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en DCM (20 ml) a -40 °C. Después la temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche a la misma temperatura. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después del completamiento de la reacción, la masa se apagó en agua helada (20 ml). El pH de la masa se apagó a ~ 9.5 usando  $\text{NH}_3$  acuoso, el compuesto se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml), solución de salmuera (15 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La fase orgánica se concentró en un aparato rotatorio de vacío para obtener el residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando EtOAc:n-hexano (5:95) para proporcionar el compuesto del título (0.22 gramos). Rendimiento: 44 %.

60  $^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm): 1.11 - 1.14 (2H, m), 1.53 - 1.59 (3H, m), 1.79 - 1.82 (2H, m), 2.01 - 2.05 (2H, m), 2.23 - 2.26 (2H, m), 2.62 - 2.69 (2H, m), 2.89 - 2.92 (2H, m), 3.51 (4H, s), 7.20 - 7.36 (10H, m).  
Masa (m/z): 341.4 (M+H) $^+$ .

Etapa (iii): Preparación de 4-aminometil-1-(2-fluoro etil) piperidina

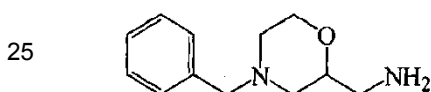


Una mezcla de 4-(N,N-dibencilaminometil)-1-(2-fluoroetil) piperidina (0.22 gramos, 0.647 mmoles, obtenido en la etapa anterior), 10 % paladio carbono (0.22 gramos, 100 % p/p) y metanol (20 ml) se agitó durante la noche (10 horas) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas hidrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después del completamiento de la reacción, la masa de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.1 gramos). Rendimiento: 97.08 %.

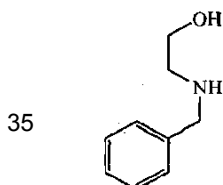
$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm): 1.03 - 1.06 (2H, m), 1.59 - 1.62 (2H, m), 1.82 - 1.85 (2H, m), 2.30 - 2.33 (2H, m), 2.37 - 2.41 (1H, m), 2.80 - 2.84 (2H, m), 3.00 - 3.50 (6H, m).

Masa (m/z): 161.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación 12: Preparación de 2-aminometil-N-bencil morfolina



Etapa (i) Preparación de 2-bencilaminoetanol

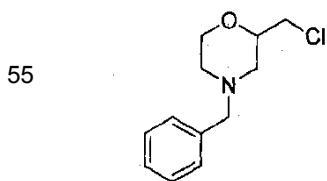


Una mezcla de benzaldehído (10.0 gramos, 94.3 mmoles), 2-aminoetanol (6.9 gramos, 113.2 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (12.0 gramos, 143.3 mmoles) y metanol (188 ml) se calentó hasta reflujo por 4 horas y se enfrió hasta 0 °C. Borohidruro de sodio (4.2 gramos, 113.2 mmoles) se añadió en forma de porciones a la masa de reacción agitada durante un periodo de 0.5 hora. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se evaporó al vacío y el producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título anterior (9.2 gramos). Rendimiento: 64 %.

$^1\text{H}$  - NMR CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$  ppm): 2.14 (2H, bs), 2.82 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.68 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.83 (2H, s), 7.25 - 7.31 (1H, m), 7.32 - 7.40 (4H, m).

Masa (m/z): 152.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii) Preparación de N-bencil-2-clorometilmorfolina



Una mezcla de 2-bencilaminoetanol (5.1 gramos, 33.7 mmoles) y ( $\pm$ )-epiclorohidrina (2.91 ml, 37.1 mmoles) se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Ácido sulfúrico concentrado (12.9 ml, 242.6 mmoles) se añadió en forma de gotas durante un periodo de 15 minutos a la masa de reacción enfriada (0 °C). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente, después se calentó a 130 °C por 1 hora. La masa de reacción enfriada (0 °C) se apagó mediante la adición lenta de agua fría seguida por la adición de 40 % solución de NaOH acuosa para basificar la masa de reacción hasta pH 10. La masa de reacción basificada se extrajo con DCM, la capa orgánica

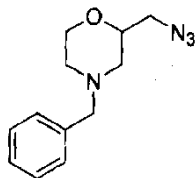
combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida y la masa cruda se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título anterior (6.7 gramos). Rendimiento: 88 %.

$^1\text{H}$  - NMR  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  ppm): 1.88 - 2.08 (1H, m), 2.21 (1H, ddd,  $J = 3.3, 11.3, 14.5$  Hz), 2.60 - 2.70 (1H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 3.45 - 3.56 (4H, m), 3.67 - 3.83 (2H, m), 3.87 - 3.96 (1H, m), 7.25 - 7.31 (1H, m), 7.31 - 7.40 (4H, m).

5 Masa ( $m/z$ ): 226.1, 228.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Etapa (iii) Preparación de 2-azidometil-N-bencil morfolina

10



15

Una mezcla de N-bencil-2-clorometilmorfolina (100 mg, 0.44 mmoles, obtenida en la etapa anterior),  $\text{NaN}_3$  (114.4 mg, 1.76 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (16.7 mg, 0.044 mmoles) y DMF se calentó hasta  $110^\circ\text{C}$  y se agitó a esta temperatura por 12 horas. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con solvente éter. La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título anterior (101.5 mg).

20

$^1\text{H}$  - NMR  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  ppm): 1.98 - 2.10 (1H, m), 2.27 (1H, ddd,  $J = 2.8, 11.2, 13.9$  Hz), 2.65 - 2.75 (1H, m), 2.85 - 2.90 (1H, m), 3.26 - 3.38 (1H, m), 3.50 - 3.60 (3H, m), 3.70 - 3.82 (2H, m), 3.92 - 3.98 (1H, m), 7.30 - 7.35 (1H, m), 7.35 - 7.42 (4H, m).

25

Masa ( $m/z$ ): 233.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Etapa (iv) Preparación de 2-aminometil-N-bencil morfolina

30

A una solución agitada de 2-azidometil-N-bencil morfolina (100 mg, 0.43 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en THF (1.7 ml) enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se añadieron trifetilfosfina (124.3 mg, 0.47 mmoles) y agua (0.03 ml, 1.6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 12 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la masa cruda se diluyó con hidrócloruro (2N, 1 ml) y se extrajo con éter. La capa acuosa se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se basificó con solución de  $\text{NaHCO}_3$  acuosa hasta pH 8-9 y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título anterior (31.6 mg). Rendimiento: 35 % para las dos etapas anteriores.

35

$^1\text{H}$  - NMR  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  ppm): 1.87 - 1.95 (1H, m), 2.20 (1H, ddd,  $J = 3.2, 11.4, 14.6$  Hz), 2.65 - 2.80 (4H, m), 3.48 - 3.60 (3H, m), 3.68 - 3.76 (1H, m), 3.90 - 3.96 (1H, m), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.32 - 7.41 (4H, m).

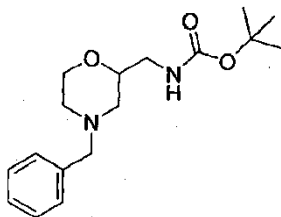
Masa ( $m/z$ ): 207.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

40

Preparación 13: Preparación de 2-aminometil-4-(tetrahidropiran-4-il metil) morfolina

Etapa (i): Preparación de terc-butil éster del ácido (4-bencil morfolin-2-il metil) carbámico

45



50

Una mezcla de 2-aminometil-N-bencil morfolina (44 gramos, 0.213 moles, obtenida en la preparación 12), BOC anhídrido (58.8 ml, 0.256 moles), TEA (60 ml, 0.427 moles) y DCM (500 ml) se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después del completamiento de la reacción, la masa de la reacción se vertió en agua helada (1000 ml) y se extrajo con DCM solvente (500 ml x 4). La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida y la masa cruda se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título anterior (49.17 gramos). Rendimiento: 75 %.

55

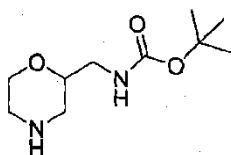
$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm): 1.32 (9H, s), 1.66 - 3.75 (11H, m), 6.78 - 6.81 (1H, m), 7.21 - 7.32 (5H, m). Masa ( $m/z$ ): 307.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

60

Etapa (ii): Preparación de terc-butil éster del ácido morfolin-2-ilmetil carbámico

65

5



10

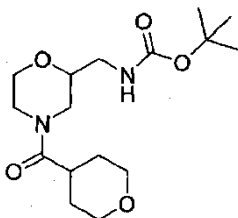
Una mezcla de terc-butil éster del ácido (4-bencil morfolin-2-il metil) carbámico (29.0 gramos, 0.094 moles, obtenido en la etapa anterior), 10 % paladio carbono (29.0 gramos, 100 % p/p) y metanol (500 ml) se agitó por 5 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas hidrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después del completamiento de la reacción, la masa de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto (19.38 gramos).Rendimiento:94 %.

15

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm):1.35 (9H, s), 2.13 - 2.88 (10H, m), 6.76 - 6.79 (2H, m).  
Masa (m/z):216.9 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (iii): Preparación de terc-butil éster del ácido [4-(tetrahidro piran-4-carbonil) morfolin-2-il metil] carbámico

20



25

30

Una solución de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (0.6 gramos, 4.61 mmoles) y CDI (0.9 gramos, 5.55 mmoles) en DCM (20 ml) se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Una solución de terc-butil éster del ácido morfolin-2-ilmetil-carbámico (1.0 gramos, 4.58 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en DCM (10 ml) se añadió. Después de agitar por 24 horas, la TLC reveló el completamiento de la reacción. La masa de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con DCM, la capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida y la masa cruda se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título anterior (1.3 gramos).Rendimiento:86 %.

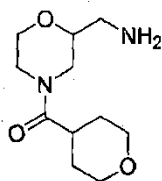
35

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm):1.39 (9H, s), 1.40 - 4.27 (18H, m), 6.92 - 6.94 (1H, m).  
Masa (m/z):329.3 (M+H)<sup>+</sup>.

40

Etapa (iv): Preparación de (2-aminometil morfolin-4-il) (tetrahidro-piran-4-il) metanona

45



50

55

Cloruro de hidrógeno etanólico (23 % p/p, 1.44 gramos, 39.63 mmoles) se añadió a una solución de terc-butil éster del ácido [4-(tetrahidro piran-4-carbonil) morfolin-2-il metil] carbámico (1.3 gramos, 3.96 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en etanol (30 ml) a 10 °C. La masa de reacción se agitó por 15 horas a temperatura ambiente en cuyo tiempo la TLC reveló el completamiento de la reacción. La masa de reacción se concentró y la lechada, así obtenida, se disolvió en agua helada (15 ml).El pH se apagó a ~ 9.5 usando una solución de NH<sub>3</sub> acuosa y el producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.8 gramos).Rendimiento:88.88 %

60

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm):1.57 - 4.30 (20H, m).  
Masa (m/z):229.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (v): Preparación de 2-aminometil-4-(tetrahidropiran-4-il metil) morfolina

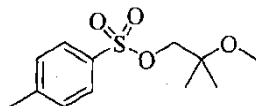
65

A la solución agitada de (2-aminometil morfolin-4-il) (tetrahidro-piran-4-il) metanona (0.8 gramos, 3.50 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en THF (20 ml) enfriada a 0 °C, una solución de LiAlH<sub>4</sub> (1M, 6.8 ml) en THF se añadió durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y después se sometió a reflujo por 14 horas. La masa de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió agua (2 ml) y EtOAc (20 ml). Después de agitar por 15 minutos, la masa cruda se filtró a través de una almohadilla de celita. La almohadilla de celita se lavó con EtOAc. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título anterior (0.62 gramos). Rendimiento: 82.66 %.

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.07 - 3.98 (22H, m).

Masa (m/z): 215.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación 14: Preparación de 2-metoxi-2-metil propil tolueno-4-sulfonato



Etapa (i): Preparación de 2-metoxi-2-metil propan-1-ol



Una solución de óxido de isobutileno (1.0 gramos, 13.88 mmoles) y cloruro de indio (0.61 gramos, 2.757 mmoles) en metanol (20 ml) se agitó a 50 °C por 5 horas mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción, la masa de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.18 gramos). Rendimiento: 12.5 %.

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.16 (6H, s), 1.94 - 1.97 (1H, t), 3.23 (3H, s), 3.42 - 3.44 (2H, d).

Masa (m/z): 105.1 (M+H)<sup>+</sup>.

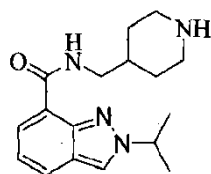
Etapa (ii): Preparación de 2-metoxi-2-metil propil tolueno-4-sulfonato

P-tolueno sulfonil cloruro (0.36 gramos, 1.889 mmoles) se añadió a una solución agitada de 2-metoxi-2-metil propan-1-ol (0.18 gramos, 1.73 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en piridina (2.0 ml) en forma de porciones a 0 °C. La masa de reacción se agitó por 48 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción, la masa de reacción se vertió en una solución 1N helada de HCl acuoso (10 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml), solución de salmuera (5 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.26 gramos). Rendimiento: 12.5 %.

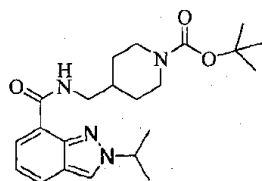
<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.13 (6H, s), 2.45 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.33 - 7.35 (2H, d, J = 8.00 Hz), 7.79 - 7.81 (2H, d, J = 8.00 Hz).

Masa (m/z): 259.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación 15: Preparación de N-[(piperidina-4-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida



Etapa (i): Preparación de N-[(1-terc-butiloxi carbonil piperidin-4-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida



Una solución de ácido 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxílico (0.4 gramos, 1.96 mmoles, obtenido en la preparación 1) y carbonildiimidazol (0.41 gramos, 2.53 mmoles) en DCM (10 ml) se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Una solución de terc-butil 4-aminometil piperidina-1-carboxilato (0.47 gramos, 2.20 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió. La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción, la masa de reacción se lavó con agua helada (5 ml), solución de salmuera (5 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró en un aparato rotatorio de vacío para obtener el residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando EtOAc: n-hexano (50: 50) para proporcionar el compuesto del título (0.59 gramos). Rendimiento: 75.64 %.

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.13 - 1.16 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.57 - 1.59 (6H, d), 1.71 - 1.75 (4H, m), 2.70 - 2.76 (2H, m), 3.32 - 3.36 (2H, m), 3.95 - 3.97 (2H, m), 4.87 - 4.94 (1H, m), 7.16 - 7.19 (1H, m), 7.91 - 7.97 (2H, m), 8.65 (1H, s), 9.25 (1H, bs).

Masa (m/z): 401.3 (M+H)<sup>+</sup>.

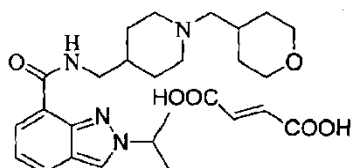
#### 15 Etapa (ii): Preparación de N-[(piperidin-4-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

Cloruro de hidrógeno etanólico (23 % p/p, 0.33 gramos, 9.08 mmoles) se añadió a una solución de N-[(1-terc-butiloxi carbonil piperidin-4-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.58 gramos, 1.45 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en etanol (20 ml) a 10 °C. La masa de reacción se agitó 5 horas a temperatura ambiente, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción, esta se concentró a presión reducida. La lechada, así obtenida, se disolvió en agua helada (15 ml). El pH se apagó a ~ 9.5 usando una solución de NH<sub>3</sub> acuosa y el producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.34 gramos). Rendimiento: 79.06 %.

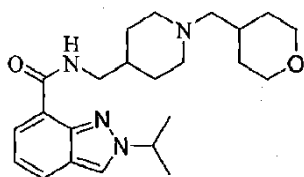
<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.18 - 1.24 (4H, m), 1.57 - 1.59 (6H, d), 1.66 - 1.73 (4H, m), 2.49 - 2.55 (2H, m), 2.96 - 3.01 (2H, m), 4.87 - 4.94 (1H, m), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.91 - 7.97 (2H, m), 8.65 (1H, s), 9.26 - 9.28 (1H, t).

Masa (m/z): 301.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1: Preparación de N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato



#### 40 Etapa (i): Preparación de N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida



A una solución agitada de ácido 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxílico (1.25 gramos, 6.12 mmoles, obtenido en la preparación 1) en DCM (24 ml) enfriada a 0 °C se añadió diisopropiletilamina (1.59 ml, 9.2 mmoles) y O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU) (2.16 gramos, 6.7 mmoles). Después de agitar por 15 minutos, se añadió 4-aminometil-[N-(tetrahidropiran-4-il) metil] piperidina (1.56 gramos, 7.34 mmoles, obtenida en la preparación 3). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. Las dos capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los volátiles se eliminaron a presión reducida y la masa cruda se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1.26 gramos). Rendimiento: 52 %.

<sup>1</sup>H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.16 - 1.30 (2H, m), 1.38 - 1.50 (2H, m), 1.68 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.60 - 1.79 (4H, m), 1.80 - 1.90 (2H, m), 1.90 - 2.00 (2H, m), 2.16 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.37 (2H, t, J = 11.5 Hz), 3.45 - 3.52 (2H, m), 3.92 - 4.00 (2H, m), 4.75 - 4.88 (1H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 7.0 Hz), 9.38 (bs, 1H).

Masa (m/z): 399.4 (M+H)<sup>+</sup>.

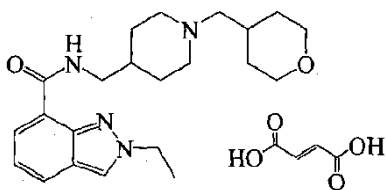
Etapa (ii): Preparación de N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato

A la solución agitada de N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (1.25 gramos, 3.13 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en etanol (12 ml) se añadió ácido fumárico (0.34 gramos, 2.98 mmoles). La masa de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener una masa cruda la cual se trituró con éter y se filtró lo cual produjo el compuesto del título anterior (1.54 gramos). Rendimiento: 95 %.

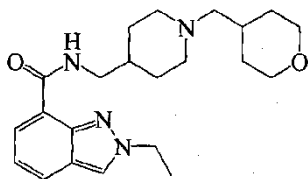
$^1\text{H}$  - NMR DMSO- $d_6$  ( $\delta$  ppm): 1.00 - 1.18 (2H, m), 1.31 - 1.42 (2H, m), 1.59 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.50 - 1.68 (3H, m), 1.68 - 1.85 (3H, m), 2.00 - 2.10 (2H, m), 2.25 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.90 - 3.0 (2H, m), 3.25 (2H, t, J = 11.3 Hz), 3.36 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.75 - 3.82 (2H, m), 4.84 - 4.96 (1H, m), 6.57 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.65 (H, s), 9.27 (1H, bs).

Masa (m/z): 399.4 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 2: Preparación de N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato



Etapa (i): Preparación de N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida



A una solución agitada de ácido 2-etil-2H-indazol-7-carboxílico (0.38 gramos, 2.01 mmoles, obtenido en la preparación 2) en DCM (8 ml) enfriada a 0 °C se añadió diisopropiletilamina (0.52 ml, 3.1 mmoles) y TBTU (0.71 gramos, 2.2 mmoles, obtenido en la preparación 3). Después de agitar por 15 minutos, se añadió 4-aminometil-1-(tetrahidropiran-4-il metil) piperidina (0.51 gramos, 2.41 mmoles, obtenido en la preparación 3). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. Las dos capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y los volátiles se eliminaron a presión reducida y la masa cruda se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0.53 gramos). Rendimiento: 68 %.

$^1\text{H}$  - NMR  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  ppm): 1.20 - 1.32 (2H, m), 1.36 - 1.48 (2H, m), 1.67 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.60 - 1.78 (4H, m), 1.78 - 1.85 (2H, m), 1.88 - 1.97 (2H, m), 2.16 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.82 - 2.92 (2H, m), 3.32 - 3.43 (2H, m), 3.45 - 3.52 (2H, m), 3.90 - 4.00 (2H, m), 4.51 (2H, q), 7.20 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.0 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 7.0 Hz), 9.31 (1H, bs). Masa (m/z): 385.3 (M+H) $^+$ .

Etapa (ii): Preparación de N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato

A la solución agitada de N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida (0.53 gramos, 1.38 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en etanol (6 ml), se añadió ácido fumárico (0.15 gramos, 1.31 mmoles). La masa de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener una masa cruda la cual se trituró con éter y se filtró para obtener el compuesto del título anterior (0.6 gramos). Rendimiento: 92 %.

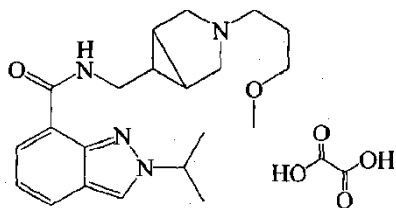
$^1\text{H}$  - NMR DMSO- $d_6$  ( $\delta$  ppm): 1.00 - 1.15 (2H, m), 1.28 - 1.42 (2H, m), 1.54 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.55 - 1.65 (3H, m), 1.65 - 1.80 (3H, m), 1.98 - 2.10 (2H, m), 2.25 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.90 - 3.00 (2H, m), 3.25 (2H, t, J = 11.1 Hz), 3.35 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.75 - 3.85 (2H, m), 4.53 (2H, q), 6.57 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.62 (1H, s), 9.23 (1H, bs), 13.00 (1H, bs).

Masa (m/z): 385.3 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 3: Preparación de N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato



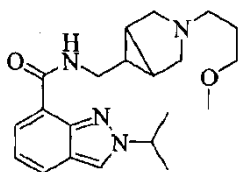
5



10

Etapa (i): Preparación de N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

15



20

A una solución agitada de ácido 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxílico (2.11 gramos, 10.33 mmoles, obtenido en la preparación 1) en DCM (42.0 ml) enfriada a 0 °C, diisopropiletilamina (DIPEA) (2.70 ml, 15.49 mmoles), se añadieron 6-aminometil-3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (2.09 gramos, 11.36 mmoles, obtenido en la preparación 5) y TBTU (3.64 gramos, 11.36 mmoles). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. La masa de reacción se diluyó con DCM y agua y las dos capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener una masa cruda la cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100 - 200 mesh) la cual produjo el compuesto del título anterior (2.01 gramos). Rendimiento:52 %.

25

30

<sup>1</sup>H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm):1.44 - 1.48 (2H, m), 1.50 - 1.60 (1H, m), 1.71 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.70 - 1.80 (2H, m), 2.30 - 2.40 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.31 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.49 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.78 - 4.90 (1H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 7.0 Hz), 9.34 (1H, bs).

35

Masa (m/z):371.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Preparación de N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato

40

A una solución agitada de N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (2.0 gramos, 5.40 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en etanol (22 ml) enfriada a 0 °C, se añadió ácido oxálico (0.46 gramos, 5.13 mmoles). La masa de reacción se agitó por 1 hora y los volátiles se eliminaron a presión reducida y la masa residual se recrystalizó adicionalmente a partir de un sistema C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH, agua el cual produjo el compuesto del título anterior como un sólido blanco cristalino (2.21 gramos).Rendimiento:93.9 %.

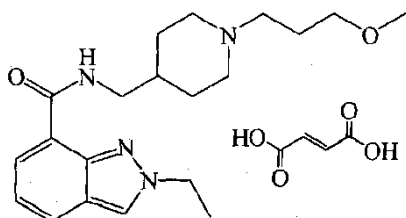
45

<sup>1</sup>H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm):1.36 - 1.45 (1H, m), 1.59 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.72 - 1.88 (4H, m), 3.05 - 3.15 (4H, m), 3.19 (3H, s), 3.22 - 3.40 (6H, m), 4.88 - 5.00 (1H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.67 (1H, s), 9.29 (1H, bs).

Masa (m/z):371.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 4: Preparación de N-[N-(3-metoxi propil) piperidin-4-ilmetil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato

50



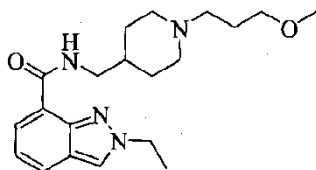
55

60

Etapa (i): Preparación de N-[N-(3-metoxi propil) piperidin-4-ilmetil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida

65

5



10 A una solución agitada de ácido 2-etil-2H-indazol-7-carboxílico (101.2 mg, 0.53 mmoles, obtenido en la preparación 2) en DCM (5.3 ml) enfriada a 0 °C, se añadieron DIPEA (0.14 ml, 0.79 mmoles), 4-aminometil-1-(3-metoxipropil) piperidina (119.0 mg, 0.64 mmoles) y TBTU (187.8 mg, 0.58 mmoles). La masa de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. La masa de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua; la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener la masa cruda la cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice lo cual produjo el compuesto del título anterior (132.8 mg). Rendimiento: 69 %.

15 <sup>1</sup>H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.37 - 1.48 (2H, m), 1.67 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.70 - 1.80 (3H, m), 1.80 - 1.90 (2H, m), 1.90 - 2.00 (2H, m), 2.35 - 2.43 (2H, m), 2.90 - 3.00 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.49 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.52 (2H, q), 7.20 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 7.0 Hz), 9.32 (1H, bs).

20 Masa (m/z): 359.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Preparación de N-[N-(3-metoxi propil) piperidin-4-ilmetil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato

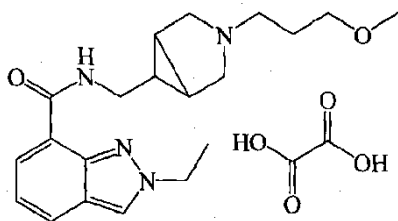
25 A la solución agitada de N-[N-(3-metoxi propil) piperidin-4-ilmetil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida (128.5 mg, 0.36 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en etanol (3.6 ml) enfriada a 0 °C, se añadió ácido fumárico (39.5 mg, 0.34 mmoles). La masa de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la masa cruda se trituró varias veces con éter solvente lo cual produjo el compuesto del título anterior como un sólido higroscópico (140.2 mg). Rendimiento: 86 %.

30 <sup>1</sup>H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm): 1.32 - 1.48 (2H, m), 1.55 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.60 - 1.85 (5H, m), 2.15 - 2.32 (2H, m), 2.53 - 2.65 (2H, m), 3.02 - 3.12 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.31 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.37 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.53 (2H, q), 6.52 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.62 (1H, s), 9.23 (1H, bs).

Masa (m/z): 359.3 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 5: Preparación de N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato

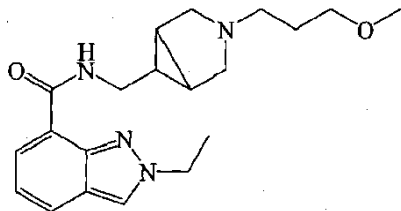
40



45

50 Etapa (i): Preparación de N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida

55



60

60 A la solución agitada de ácido 2-etil-2H-indazol-7-carboxílico (104.8 mg, 0.55 mmoles, obtenido en la preparación 2) en DCM (5.5 ml) enfriada a 0 °C, se añadieron DIPEA (0.14 ml, 0.82 mmoles), 6-aminometil-3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (121.8 mg, 0.66 mmoles, obtenido en la preparación 5) y TBTU (194.5 mg, 0.60 mmoles). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. La masa de reacción se diluyó con DCM y agua y las dos capas se separaron. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. La masa cruda, así obtenida, se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice lo cual produjo el compuesto del título anterior (80.4 mg). Rendimiento: 41 %.

65

$^1\text{H}$  - NMR  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  ppm): 1.42 - 1.48 (2H, m), 1.52 - 1.62 (1H, m), 1.67 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.68 - 1.80 (2H, m), 2.30 - 2.40 (2H, m), 2.46 - 2.58 (2H, m), 3.02 - 3.12 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.38 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 3.47 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.54 (2H, q), 7.20 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.03 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz), 9.28 (1H, bs).  
Masa (m/z): 357.3 (M+H)<sup>+</sup>.

5

Etapa (ii): Preparación de N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato

10

A la solución agitada de N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida (80.0 mg, 0.22 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en etanol (2.2 ml) enfriada a 0 °C, se añadió ácido oxálico (19.2 mg, 0.213 mmoles). La masa de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener un líquido gomoso el cual se trituró con éter solvente, lo cual produjo el compuesto del título anterior como una sal higroscópica blanca (72.9 mg). Rendimiento: 76 %.

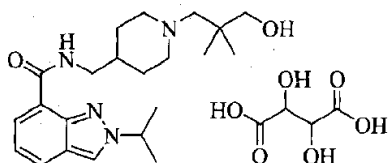
15

$^1\text{H}$  - NMR  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  ppm): 1.30 - 1.50 (m, 4H), 1.60 - 1.90 (4H, m), 2.90 - 3.00 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.30 - 3.70 (8H, m), 4.53 (2H, bs), 7.18 (1H, bs), 7.96 (2H, bs), 8.63 (1H, s), 9.23 (1H, bs).  
Masa (m/z): 357.3 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 6: Preparación de N-[N-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil) piperidin-4-ilmetil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato

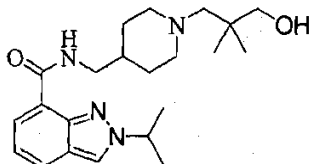
25



30

Etapa (i): Preparación de N-[N-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil) piperidin-4-ilmetil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

35



40

Una solución de ácido 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxílico (0.075 gramos, 0.367 mmoles, obtenido en la preparación 1) y carbonildiimidazol (0.072 gramos, 0.444 mmoles) en DCM (5 ml) se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Después se añadió una solución de 3-(4-aminometil piperidin-1-il)-2,2-dimetil propan-1-ol (0.089 gramos, 0.445 mmoles, obtenido en la preparación 6) en DCM (3 ml). La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción (TLC), esta se lavó con agua helada (2 ml), solución de salmuera (2 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró en un aparato rotatorio de vacío para obtener el residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando 20% amoníaco metanólico:cloroformo (2:98) para proporcionar el compuesto del título (0.035 gramos). Rendimiento: 24.82 %.

50

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm): 0.92 (6H, s), 1.37 - 1.45 (2H, m), 1.67 - 1.69 (8H, m), 1.84 - 1.87 (2H, m), 2.15 - 2.21 (2H, m), 2.38 (2H, s), 2.99 - 3.02 (2H, m), 3.44 - 3.50 (4H, m), 4.79 - 4.85 (1H, m), 7.18 - 7.22 (1H, m), 7.78 - 7.80 (1H, d), 8.05 (1H, s), 8.23 - 8.24 (1H, m), 9.40 (1H, bs). Masa (m/z): 387.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): N-[N-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil) piperidin-4-ilmetil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato

55

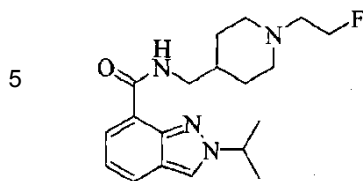
Una solución de ácido L(+)-tartárico (0.013 gramos, 0.086 mmoles) en 1 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$  se añadió a una solución agitada de N-[N-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil) piperidin-4-ilmetil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.035 gramos, 0.09 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en metanol (3 ml). La masa clara, así obtenida, se agitó adicionalmente por 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró con dietiléter (20 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0.038 gramos). Rendimiento: 79.16 %.

60

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm): 1.06 (6H, s), 1.67 - 1.76 (8H, m), 2.01 - 2.08 (3H, m), 3.11 - 3.15 (6H, m), 3.48 - 3.61 (6H, m), 4.40 (2H, s), 7.19 - 7.23 (1H, t), 7.93 - 7.95 (1H, d), 8.07 - 8.09 (1H, d), 8.45 (1H, s), 9.71 (1H, bs).  
Masa (m/z): 387.3 (M+H)<sup>+</sup>.

65

Ejemplo 7: Preparación de N-[N-(2-fluoroetil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida



10

Una solución de ácido 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxílico (0.1 gramos, 0.49 mmoles, obtenido en la preparación 1) y carbonildiimidazol (0.1 gramos, 0.617 mmoles) en DCM (5 ml) se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Después se añadió una solución de 4-aminometil-1-(2-fluoro etil) piperidina (0.1 gramos, 0.625 mmoles, obtenida en la preparación 11) en DCM (3 ml). La masa de reacción se agitó durante la noche (12 horas) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la

15

reacción (TLC), la masa de reacción se lavó con agua helada (2 ml), solución de salmuera (2 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró en un aparato rotatorio al vacío para obtener el residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando 20% NH<sub>3</sub> metanólico:CHCl<sub>3</sub> (2:98) para proporcionar el compuesto del título (0.035 gramos). Rendimiento: 24.82 %.

20

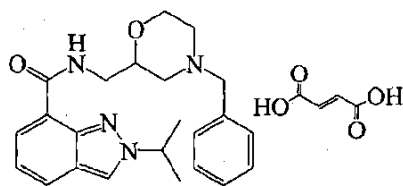
1H - NMR ( $\delta$  ppm): 1.41 - 1.55 (2H, m), 1.66 - 1.67 (7H, m), 1.86 - 1.89 (2H, m), 2.08 - 2.14 (2H, t), 2.66 - 2.68 (1H, t), 2.73 - 2.78 (1H, t), 3.00 - 3.03 (2H, d), 3.47 - 3.51 (2H, t), 4.50 - 4.52 (1H, t), 4.62 - 4.64 (1H, t), 4.77 - 4.83 (1H, m), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.77 - 7.79 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.21 - 8.23 (1H, m), 9.43 (1H, bs).

Masa (m/z): 347.2 (M+H)<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 8: Preparación de N-[N-bencil morfolin-2-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato

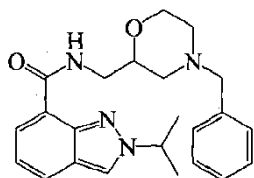
30



35

Etapa (i): Preparación de N-[N-bencil morfolin-2-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

40



45

A la solución agitada de ácido 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxílico (101.2 mg, 0.50 mmoles, obtenido en la preparación 1) en DCM (5.0 ml) enfriada a 0 °C, se añadieron DIPEA (0.13 ml, 0.74 mmoles), 2-aminometil-N-bencil morfolina (102.2 mg, 0.5 mmoles, obtenida en la preparación 12) y TBTU (175.1 mg, 0.60 mmoles). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. La masa de reacción se diluyó con DCM y agua y las dos capas se separaron. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. La masa cruda así obtenida se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice lo cual produjo el compuesto del título anterior (158.3 mg). Rendimiento: 81 %.

50

1H - NMR CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$  ppm): 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.07 - 2.13 (1H, m), 2.13 - 2.28 (1H, m), 2.64 - 2.70 (1H, m), 2.85 - 2.92 (1H, m), 3.45 - 3.60 (3H, m), 3.70 - 3.90 (3H, m), 3.90 - 4.00 (1H, m), 4.75 - 4.85 (1H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.25 - 7.30 (1H, m), 7.30 - 7.35 (4H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 6.9 Hz), 9.62 (1H, bs).

55

Masa (m/z): 393.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Preparación de N-[N-bencil morfolin-2-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato

60

A la solución agitada de N-[N-bencil morfolin-2-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (158.4 mg, 0.40 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en etanol (2.0 ml) enfriada a 0 °C, se añadió ácido fumárico (42.1 mg, 0.36 mmoles). La masa de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la masa cruda se trituró varias veces con éter solvente lo cual produjo el compuesto del título anterior como un sólido higroscópico (153.8 mg). Rendimiento: 83 %.

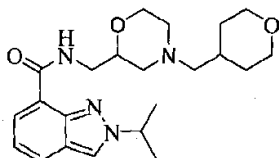
65

1H - NMR DMSO-d6 ( $\delta$  ppm): 1.60 (bs, 6H), 1.93 - 2.06 (1H, m), 2.08 - 2.18 (1H, m), 2.58 - 2.65 (1H, m), 2.73 - 2.83 (1H, m), 3.35 - 3.50 (3H, m), 3.50 - 3.60 (2H, m), 3.60 - 3.70 (1H, m), 3.80 - 3.90 (1H, m), 4.83 - 4.95 (1H, m), 6.60 (2H, s), 7.17 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.23 - 7.30 (1H, m), 7.30 - 7.40 (4H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.63 (1H, s), 9.44 (1H, bs), 13.15 (2H, bs).

5 Masa (m/z): 393.2 (M+H)+.

Ejemplo 9: Preparación de N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) morfolina-2-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

10



15

Una solución de ácido 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxílico (0.1 gramos, 0.49 mmoles, obtenido en la preparación 1) y CDI (0.105 gramos, 0.648 mmoles) en DCM (15 ml) se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 2-aminometil-4-(tetrahidropiran-4-il metil) morfolina (0.115 gramos, 0.537 mmoles, obtenida en la preparación 13) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó por 10 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. Las dos capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los volátiles se eliminaron a presión reducida y la masa cruda se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0.17 gramos). Rendimiento: 86.73 %.

20

1H - NMR ( $\delta$  ppm): 1.06 - 1.10 (2H, m), 1.59 - 1.61 (7H, m), 1.70 - 2.13 (5H, m), 2.54 - 2.60 (1H, m), 2.69 - 2.72 (1H, m), 3.21 - 3.81 (10H, m), 4.87 - 4.93 (1H, m), 7.15 - 7.197 (1H, m), 7.91 - 7.97 (2H, m), 8.64 (1H, s) 9.44 - 9.46 (1H, t).

25

Masa (m/z): 401.4 (M+H)+.

Ejemplos 10 a 25: Los compuestos de los Ejemplos 10 a 25 se prepararon siguiendo el procedimiento experimental descrito en los Ejemplos 1 a 9, con algunas variaciones no críticas.

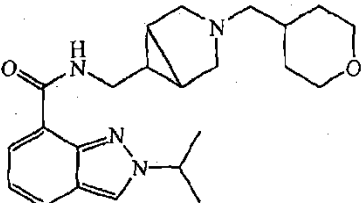
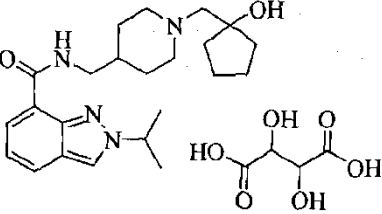
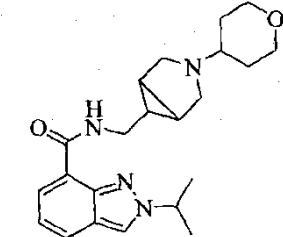
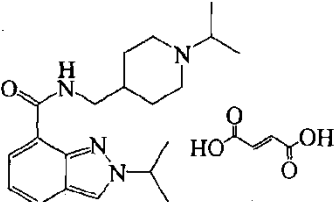
30

35

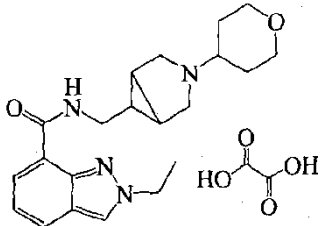
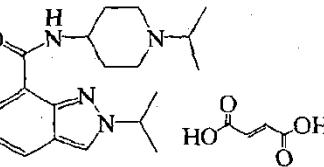
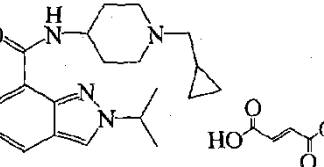
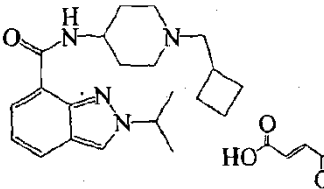
40

45

50

Número del Ejemplo	Estructura y nombre químico	Datos de caracterización
10.	<p>N-[N-(tetrahidropiran-4-il metil)-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida</p> 	<p><sup>1</sup>H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm): 1.03 - 1.21 (2H, m), 1.52 - 1.60 (3H, m), 1.59 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.68 - 1.82 (3H, m), 2.72 - 2.88 (2H, m), 3.03 - 3.15 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 11.1 Hz), 3.32 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.40 - 3.60 (2H, m), 3.73 - 3.81 (2H, m), 4.82 - 4.95 (1H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.64 (1H, s), 9.27 (1H, bs).</p> <p>Masa (m/z): 397.3 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
11.	<p>N-[N-(1-hidroxi ciclopentilmetil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartarato</p> 	<p><sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.53 - 1.59 (12H, m), 1.65 - 1.73 (3H, m), 1.78 - 1.84 (2H, m), 2.55 - 2.65 (1H, m), 2.71 - 2.79 (2H, m), 3.15 (1H, s), 3.20 - 3.29 (3H, m), 3.36 - 3.42 (4H, m), 4.04 (2H, m), 4.88 - 4.94 (1H, m), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.91 - 7.97 (2H, m), 8.66 (1H, s), 9.26 (1H, bs).</p> <p>Masa (m/z): 399.7 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
12.	<p>N-[N-(tetrahidropiran-4-il)-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida</p> 	<p><sup>1</sup>H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm): 1.40 - 1.57 (3H, m), 1.61 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.75 - 1.91 (4H, m), 3.05 - 3.20 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 11.5 Hz), 3.38 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.40 - 3.60 (2H, m), 3.82 - 3.92 (2H, m), 4.90 - 5.00 (1H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 6.89 Hz), 8.66 (1H, s), 9.28 (1H, bs).</p> <p>Masa (m/z): 383.4 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
13.	<p>N-(N-isopropil piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato</p> 	<p><sup>1</sup>H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm): 1.02 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.38 - 1.52 (2H, m), 1.60 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.65 - 1.80 (1H, m), 1.80 - 1.90 (2H, m), 2.45 - 2.60 (2H, m), 2.96 - 3.12 (3H, m), 3.36 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.85 - 5.00 (1H, m), 6.49 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.65 (1H, s), 9.28 (1H, bs).</p> <p>Masa (m/z): 343.3 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

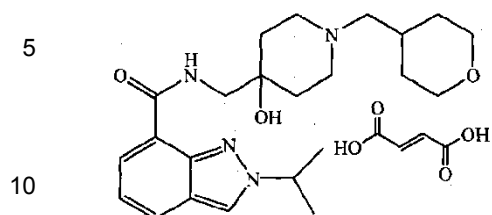
14.	N-(N-ciclobutil piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato	<p><sup>1</sup>H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm):1.30 - 1.48 (2H, m), 1.60 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.55 - 1.68 (3H, m), 1.70 - 1.78 (2H, m), 1.78 - 1.92 (2H, m), 1.92 - 2.08 (4H, m), 2.82 - 3.00 (3H, m), 3.36 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.82 - 5.00 (1H, m), 6.53 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.65 (1H, s), 9.28 (1H, bs).</p> <p>Masa (m/z):355.3 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
15.	N-(N-ciclohexil piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato	<p><sup>1</sup>H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm):1.00 - 1.10 (1H, m), 1.13 - 1.35 (5H, m), 1.38 - 1.50 (2H, m), 1.59 (6H, t, J = 6.6 Hz), 1.75 - 1.90 (7H, m), 2.45 - 2.70 (3H, m), 3.00 - 3.12 (2H, m), 3.36 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.85 - 4.97 (1H, m), 6.50 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.65 (1H, s), 9.28 (1H, bs).</p> <p>Masa (m/z):383.5 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
16.	N-(N-isopropil-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato	<p><sup>1</sup>H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm):1.01 (t, J = 6.5 Hz, 6H), 1.45 - 1.60 (1H, m), 1.61 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.60 - 2.80 (2H, m), 3.00 - 3.65 (7H, m), 4.85 - 4.98 (1H, m), 6.55 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.65 (1H, s), 9.27 (1H, bs).</p> <p>Masa (m/z):341.3 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
17.	N-[N-(4-hidroxi tetrahidro piran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato	<p><sup>1</sup>H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm):1.30 - 1.50 (4H, m), 1.50 - 1.65 (9H, m), 1.67 - 1.78 (2H, m), 2.22 - 2.35 (2H, m), 2.36 (2H, s), 2.96 - 3.10 (2H, m), 3.30 - 3.40 (2H, m), 3.50 - 3.70 (4H, m), 4.85 - 5.00 (1H, m), 6.58 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.65 (1H, s), 9.26 (1H, bs).</p> <p>Masa (m/z):415.4 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

18.	N-[N-(tetrahidro piran-4-il)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato	<sup>1</sup> H - NMR DMSO-d <sub>6</sub> (δ ppm):1.40 - 1.55 (3H, m), 1.56 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.75 - 3.90 (4H, m), 3.00 - 3.18 (3H, m), 3.21 (2H, t, J = 11.4 Hz), 3.36 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.40 - 3.58 (2H, m), 3.80 - 3.90 (2H, m), 4.55 (2H, q), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.63 (1H, s), 9.24 (1H, bs).
		Masa (m/z):369.3 (M+H) <sup>+</sup> .
19.	N-(N-isopropil piperidina-4-il)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato	<sup>1</sup> H - NMR DMSO-d <sub>6</sub> (δ ppm):1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.60 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.65 - 1.80 (2H, m), 2.00 - 2.10 (2H, m), 2.63 - 2.75 (2H, m), 2.90 - 3.10 (3H, m), 4.10 - 4.12 (1H, m), 4.85 - 4.95 (1H, m), 6.52 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.65 (1H, s), 9.33 (1H, d, J = 7.3 Hz).
		Masa (m/z):329.3 (M+H) <sup>+</sup> .
20.	N-(N-ciclopropilmetil piperidina-4-il)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato	<sup>1</sup> H - NMR DMSO-d <sub>6</sub> (δ ppm):0.10 - 0.20 (m, 2H), 0.50 - 0.58 (2H, m), 0.87 - 1.00 (1H, m), 1.60 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.62 - 1.80 (2H, m), 2.00 - 2.10 (2H, m), 2.46 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.58 - 2.72 (2H, m), 2.95 - 3.10 (2H, m), 4.00 - 4.12 (1H, m), 4.86 - 5.00 (1H, m), 6.56 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.65 (1H, s), 9.36 (1H, bs).
		Masa (m/z):341.3 (M+H) <sup>+</sup> .
21.	N-(N-ciclobutilmetil piperidina-4-il)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato	<sup>1</sup> H - NMR DMSO-d <sub>6</sub> (δ ppm):1.60 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.60 - 1.90 (6H, m), 1.95 - 2.10 (4H, m), 2.52 - 2.70 (5H, m), 2.85 - 3.00 (2H, m), 4.00 - 4.12 (1H, m), 6.57 (2H, s), 4.85 - 4.98 (1H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.65 (1H, s), 9.33 (1H, d, J = 7.0 Hz).
		Masa (m/z):355.2 (M+H) <sup>+</sup> .

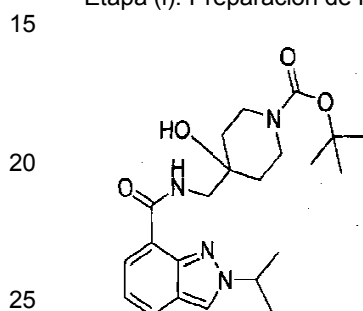


22.	N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil)-4-fluoro piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida	<sup>1</sup> H - NMR (δ ppm):1.21 - 1.28 (4H, m), 1.63 - 1.65 (2H, m), 1.67 - 1.69 (6H, d), 1.72 - 1.75 (1H, m), 1.87 - 1.96 (2H, m), 2.20 - 2.22 (2H, m), 2.31 - 2.36 (2H, m), 2.62 - 2.65 (2H, m), 3.34 - 3.40 (2H, m), 3.77 - 3.84 (2H, m), 3.94 - 3.96 (2H, m), 4.78 - 4.84 (1H, m), 7.19 - 7.23 (1H, m), 7.80 - 7.82 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.23 - 8.25 (1H, m), 9.63 - 9.66 (1H, m);
		Masa (m/z):417.4 (M+H) <sup>+</sup> .
23.	N-[(N-tetrahidrofuran-3-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida	<sup>1</sup> H - NMR (δ ppm):1.43 - 1.46 (2H, m), 1.67 - 1.69 (6H, d), 1.70 - 1.72 (1H, m), 1.82 - 1.85 (2H, m), 1.94 - 2.03 (4H, m), 2.30 - 2.34 (2H, m), 2.44 - 2.45 (1H, m), 2.89 - 2.97 (2H, m), 3.47 - 3.51 (3H, m), 3.72 - 3.76 (1H, m), 3.80 - 3.88 (2H, m), 4.76 - 4.84 (1H, m), 7.18 - 7.21 (1H, m), 7.78 - 7.80 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.23 - 8.25 (1H, m), 9.38 - 9.41 (1H, m);
		Masa (m/z):385.4 (M+H) <sup>+</sup> .
24.	N-[N-(3-metoksi propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato	<sup>1</sup> H - NMR DMSO-d <sub>6</sub> (δ ppm):1.33 - 1.50 (2H, m), 1.59 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.60 - 1.86 (5H, m), 2.16 - 2.30 (2H, m), 2.50 - 2.60 (2H, m), 3.00 - 3.12 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.31 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.36 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.85 - 4.98 (1H, m), 6.53 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.65 (1H, s), 9.27 (1H, bs).
		Masa (m/z):373.4 (M+H) <sup>+</sup> .
25.	N-[N-(2-metoksi etil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato	<sup>1</sup> H - NMR DMSO-d <sub>6</sub> (δ ppm):1.32 - 1.48 (2H, m), 1.59 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.60 - 1.70 (1H, m), 1.73 - 1.82 (2H, m), 2.12 - 2.25 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.98 - 3.08 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.35 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.44 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.85 - 4.98 (1H, m), 6.56 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.65 (1H, s), 9.28 (1H, bs),
		Masa (m/z):359.3 (M+H) <sup>+</sup> .

Ejemplo 26: Preparación de N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato



Etapa (i): Preparación de N-[(1-terc-butiloxi carbonil-4-hidroxi piperidin-4-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

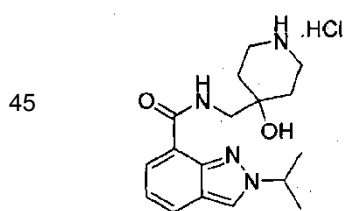


A una solución agitada de ácido 2-isopropil-2H-indazol-7-carboxílico (0.209 gramos, 1.02 mmoles, obtenido en la preparación 1) en DCM (4 ml) enfriada a 0 °C se añadió DIPEA (0.26 ml, 1.5 mmoles) y TBTU (0.35 gramos, 1.1 mmoles). Después de agitar por 15 minutos, se añadió terc-butil 4-aminometil-4-hidroxi piperidina-1-carboxilato (0.27 gramos, 1.18 mmoles, obtenido en la preparación 4). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. Las dos capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los volátiles se eliminaron a presión reducida y la masa cruda se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0.41 gramos). Rendimiento: 100 %

1H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.45 (9H, s), 1.55 - 1.80 (11H, m), 3.20 - 3.35 (2H, m), 3.60 - 3.95 (4H, m), 4.75 - 4.90 (1H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.08 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 7.0 Hz), 9.57 (1H, bs).

Masa (m/z): 417.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Preparación de N-(4-hidroxi piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida hidrocloreto



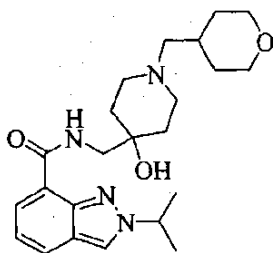
A una solución agitada de N-[(1-terc-butiloxi carbonil-4-hidroxi piperidin-4-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.55 gramos, 1.0 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en isopropanol (3 ml) enfriada a 0 °C, se añadió una solución de HCl seco en isopropanol (15 % p/v, 4 ml). La reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 12 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto crudo se trituró con hexanos y éter para obtener el compuesto del título anterior (0.39 gramos). Rendimiento: 100 %

1H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm): 1.60 (6H, d, J = 6.6 Hz); 1.70 - 1.90 (4H, m), 2.95 - 3.20 (4H, m), 3.75 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.85 - 4.98 (1H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.68 (1H, s), 8.84 (1H, bs), 9.15 (1H, bs), 9.50 (1H, bs).

Masa (m/z): 317.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (iii): Preparación de N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

65



5

10

15

20

25

30

35

40

A una solución agitada de N-(4-hidroxi piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida hidrocloreto (200.8 mg, 0.56 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en DMF a temperatura ambiente, se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (196.5 mg, 1.42 mmoles) y 4-(metanosulfoniloximetil) tetrahidropirano (144.0 mg, 0.74 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C por 16 horas. Después de enfriar la masa de reacción hasta la temperatura ambiente, esta se diluyó con éter y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice lo cual produjo el compuesto del título anterior (56.0 mg). Rendimiento: 24 %.

<sup>1</sup>H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.20 - 1.35 (2H, m), 1.60 - 1.66 (2H, m), 1.69 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.70 - 1.85 (5H, m), 2.20 - 2.28 (2H, m), 2.32 - 2.48 (2H, m), 2.52 - 2.63 (2H, m), 3.37 (2H, t, J = 11.4 Hz), 3.64 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.90 - 4.02 (2H, m), 4.78 - 4.90 (1H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.07 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 7.0 Hz), 9.56 (1H, bs).

Masa (m/z): 415.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (iv): Preparación de N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato

A la solución agitada de N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (55.6 mg, 0.13 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en etanol (2.6 ml), se añadió ácido fumárico (14.8 mg, 0.127 mmoles). La masa de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener una masa cruda la cual se trituró con éter y se filtró lo cual produjo el compuesto del título anterior (43.1 mg). Rendimiento: 64 %.

<sup>1</sup>H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm): 1.00 - 1.15 (2H, m), 1.55 - 1.70 (11H, m), 1.70 - 1.88 (1H, m), 2.27 - 2.38 (2H, m), 2.42 - 2.59 (2H, m), 2.60 - 2.72 (2H, m), 3.25 (2H, t, J = 11.3 Hz), 3.43 (2H, d, J = 4.3 Hz), 3.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.64 (1H, bs), 4.83 - 4.97 (1H, m), 6.56 (2H, s), 7.17 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.63 (1H, s), 9.46 (1H, bs)

Masa (m/z): 415.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 27: El compuesto del Ejemplo 27 se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 26 antes mencionado, con algunas variaciones no críticas.

Número del Ejemplo	Estructura y nombre químico	Datos de caracterización
27.	N-[(N-tetrahidropiran-4-il)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato	<sup>1</sup> H - NMR DMSO-d <sub>6</sub> (δ ppm): 1.35 - 1.57 (2H, m), 1.60 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.60 - 1.85 (6H, m), 2.65 - 2.88 (5H, m), 3.25 (2H, t, J = 11.4 Hz), 3.40 - 3.52 (2H, m), 3.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.69 (1H, bs), 4.85 - 4.98 (1H, m), 6.54 (2H, s), 7.17 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.64 (1H, s), 9.48 (1H, bs).
		Masa (m/z): 401.3 (M+H) <sup>+</sup> .

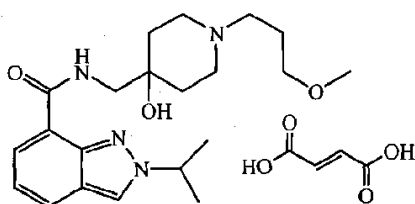
60

65

Ejemplo 28: Preparación de N-[N-(3-metoxi propil)-4-hidroxipiperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato

5

10



Etapa (i): Preparación de N-[N-(3-metoxi propil)-4-hidroxipiperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

15

20

25

A una suspensión agitada de N-(4-hidroxipiperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (100.5 mg, 0.28 mmoles), obtenida en la etapa (ii) del ejemplo 26 en acetonitrilo (2.8 ml) a temperatura ambiente, se añadieron carbonato de cesio (0.23 gramos, 0.71 mmoles) y 1-bromo-3-metoxipropano (0.05 ml, 0.43 mmoles). La mezcla se calentó después hasta reflujo por 5 horas. La masa de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las dos capas se separaron; la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título anterior (40.1 mg). Rendimiento: 36 %.

<sup>1</sup>H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.35 - 1.20 (m, 2H), 1.60 - 1.66 (2H, m), 1.68 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.72 - 1.88 (6H, m), 2.40 - 2.52 (4H, m), 2.63 - 2.75 (2H, m), 3.25 (1H, bs), 3.32 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.64 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.75 - 4.90 (1H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.06 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 6.9 Hz), 9.57 (1H, bs).

Masa (m/z): 389.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Preparación de N-[N-(3-metoxi propil)-4-hidroxipiperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato

30

35

A la solución agitada de N-[N-(3-metoxi propil)-4-hidroxipiperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (40.1 mg, 0.103 mmoles) obtenida en la etapa anterior en etanol (2.0 ml), se añadió ácido fumárico (11.8 mg, 0.1 mmoles). La masa de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener una masa cruda la cual se trituró con éter y se filtró lo cual produjo el compuesto del título anterior (41.4 mg). Rendimiento: 83 %.

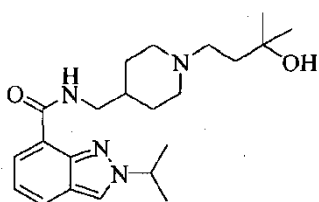
<sup>1</sup>H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O (δ ppm): 1.58 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.70 - 1.90 (6H, m), 2.85 - 3.00 (2H, m), 3.05 - 3.18 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.28 - 3.40 (4H, m), 3.40 - 3.58 (2H, m), 4.85 - 4.98 (1H, m), 6.45 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.60 (1H, s), 9.55 (1H, bs).

Masa (m/z): 389.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 29: Preparación de N-[N-(3-hidroxi-3-metil butil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

40

45



50

55

60

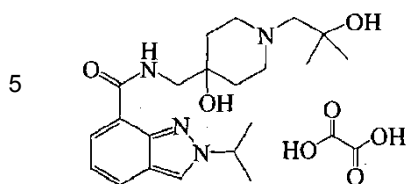
Una solución de N-(piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.12 gramos, 0.4 mmoles, obtenida de la preparación 8), 4-cloro-2-metil butan-2-ol (0.059 gramos, 0.048 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.11 gramos, 0.8 mmoles) en DMF (5 ml) se agitó por 48 horas a 120 °C, el progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después del completamiento de la reacción, esta se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua fría (10 ml). El compuesto se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), el extracto se lavó con agua (5 ml), solución de salmuera (5 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró en un aparato rotatorio de vacío para obtener el residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando una mezcla de trietilamina, metanol y cloroformo en una relación 0.5:2:97.5 respectivamente para proporcionar el compuesto del título (0.056 gramos). Rendimiento: 36.36 %.

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.06 (6H, s), 1.22 - 1.32 (3H, m), 1.48 - 1.51 (2H, m), 1.57 - 1.59 (6H, d), 1.69 - 1.71 (1H, m), 1.73 - 1.76 (2H, m), 1.84 - 1.90 (2H, m), 2.36 - 2.40 (2H, m), 2.89 - 2.91 (2H, m), 3.15 (1H, s), 4.76 - 4.80 (1H, m), 4.87 - 4.94 (1H, m), 7.16 - 7.19 (1H, m), 7.91 - 7.93 (1H, m), 7.95 - 7.97 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.26 - 9.29 (1H, m).

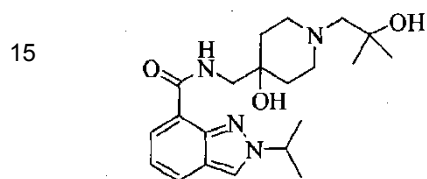
Masa (m/z): 387.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 30: Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-hidroxipiperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato

65



Etapa (i): Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-hidroxi piperidin-4-ilmetil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida



A una solución agitada de N-[(4-hidroxi piperidin-4-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida hidrocloreto (200.4 mg, 0.56 mmoles, obtenida en la etapa (ii) del ejemplo 26), trietilamina (0.20 ml, 1.41 mmoles) en metanol (4.5 ml) a temperatura ambiente, se añadió 2,2-dimetiloxirano (0.06 ml, 0.68 mmoles) y la masa de reacción se calentó gradualmente hasta reflujo. Después de 6 horas a reflujo, la masa de reacción se concentró al vacío hasta secarse, se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con agua (2x5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido (132.0 mg). Rendimiento: 60 %.

1H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.15 (6H, s), 1.69 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.69 - 1.80 (4H, m), 2.35 (2H, s), 2.65 - 2.80 (4H, m), 3.31 (1H, bs), 3.65 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.78 - 4.90 (1H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.07 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 7.0 Hz), 9.56 (1H, bs).

Masa (m/z): 389.4 (M+H)<sup>+</sup>.

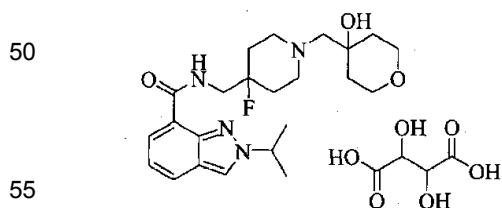
Etapa (ii): Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-hidroxi piperidin-4-ilmetil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato

A una solución agitada de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-hidroxi piperidin-4-ilmetil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (131.0 mg, 0.337 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en etanol (3.3 ml) a temperatura ambiente, se añadió ácido oxálico (28.8 mg, 0.32 mmoles). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener la sal cruda la cual se trituroó con varias porciones de hexano y éter para obtener una sal de oxalato que fluye libremente (106.8 mg). Rendimiento: 73 %.

1H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm): 1.20 (6H, s), 1.60 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.65 - 1.78 (2H, m), 1.90 - 2.08 (2H, m), 3.00 - 3.10 (2H, m), 3.10 - 3.45 (4H, m), 3.47 - 3.58 (2H, m), 4.85 - 4.98 (1H, m), 5.10 (1H, bs), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.99 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.66 (1H, s), 9.50 (1H, bs).

Masa (m/z): 389.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 31: Preparación de N-[N-(4-hidroxi tetrahidropiran-4-il metil)-4-fluoro piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato

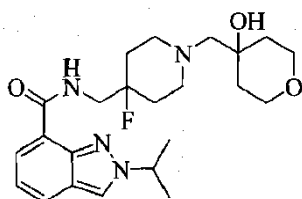


Etapa (i): Preparación de N-[N-(4-hidroxi tetrahidropiran-4-il metil)-4-fluoro piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

60

65

5



10

15

Una solución de N-(4-fluoro piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.19 gramos, 0.596 mmoles, obtenida en la preparación 7), 1,6-dioxo espiro[2.5]octano (0.145 gramos, 1.27 moles) y trietilamina (0.2 gramos, 1.19 mmoles) en metanol (15 ml) se agitó 7 horas a 78 °C, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción, esta se concentró y la masa residual cruda, así obtenida, se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando una mezcla de metanol, TEA y cloroformo en una relación 5:2:93 respectivamente para proporcionar el compuesto del título (0.114 gramos).

20

Rendimiento: 43.84 %.

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.14 - 1.43 (4H, m), 1.54 - 1.56 (6H, d), 1.80 - 1.87 (4H, m), 2.43 - 2.61 (5H, m), 2.89 - 3.20 (5H, m), 3.68 - 3.76 (3H, m), 4.89 - 4.91 (1H, m), 7.18 - 7.22 (1H, m), 7.92 - 8.01 (2H, m), 8.69 (1H, s), 9.47 (1H, bs).

Masa (m/z): 433.4 (M+H)<sup>+</sup>.

25

Etapa (ii): Preparación de N-[N-(4-hidroxi tetrahidropiran-4-il metil)-4-fluoro piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato

30

Una solución clara de ácido L(+)-tartárico (0.038 gramos, 0.254 mol) en metanol (5.0 ml) se añadió a una solución agitada de N-[N-(4-hidroxi tetrahidropiran-4-il metil)-4-fluoro piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.11 gramos, 0.254 mmoles, obtenida en la etapa anterior) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente. La masa clara se agitó adicionalmente por 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró adicionalmente con dietiléter (2 x 5 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0.13 gramos). Rendimiento: 86.66 %.

35

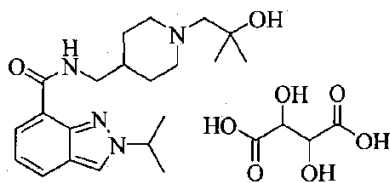
<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.12 - 1.39 (4H, m), 1.56 - 1.58 (6H, d), 1.82 - 1.86 (4H, m), 2.42 - 2.57 (5H, m), 2.84 - 3.20 (5H, m), 3.66 - 3.71 (3H, m), 4.23 (2H, s), 4.88 - 4.89 (1H, m) 7.17 - 7.20 (1H, m), 7.93 - 8.00 (2H, m), 8.66 (1H, s), 9.47 (1H, bs).

Masa (m/z): 433.4 (M+H)<sup>+</sup>.

40

Ejemplo 32: Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato

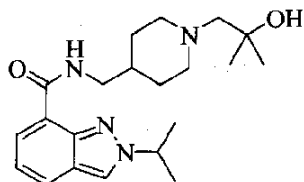
45



50

Etapa (i): Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

55



60

Una solución de N-(piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.25 gramos, 0.833 mmoles, obtenida en la preparación 8), óxido de isobutileno (0.18 gramos, 2.49 mmoles) y TEA (0.25 gramos, 2.49 mmoles) en metanol (10 ml) se agitó por 7 horas a 78 °C, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción, esta se concentró y la masa residual cruda, así obtenida, se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando una mezcla de metanol amoniacal (14% p/v) y cloroformo en una relación 1:99 para proporcionar el compuesto del título (0.26 gramos).

65

Rendimiento: 83.87 %.

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm):1.05 (6H, s), 1.35 - 1.69 (11H, m), 2.06 - 2.15 (2H, m), 2.49 (2H, s), 2.93 - 2.96 (2H, m), 3.29 - 3.35 (2H, m), 3.98 (1H, s), 4.89 - 4.93 (1H, m), 7.16 - 7.19 (1H, m), 7.91 - 7.97 (2H, m), 8.65 (1H, s) 9.25 - 9.28 (1H, t).

Masa (m/z):373.3 (M+H)<sup>+</sup>.

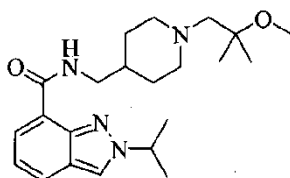
5 Etapa (ii): Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato

10 Una mezcla de ácido L(+)-tartárico (0.104 gramos, 0.693 mmoles), N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.26 gramos, 0.701 mmoles, obtenida en la etapa anterior) y metanol (15 ml) se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró adicionalmente con dietiléter (2 x 5 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0.34 gramos). Rendimiento: 94.4%.

15  $^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm):1.12 (6H, s), 1.46 - 1.77 (11H, m), 2.06 - 2.15 (2H, m), 2.49 - 2.52 (2H, m), 3.15 - 3.19 (2H, m), 3.36 - 3.39 (2H, m), 4.11 (2H, s), 4.88 - 4.94 (1H, m), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.91 - 7.98 (2H, m), 8.66 (1H, s), 9.25 - 9.28 (1H, t).  
Masa (m/z):373.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 33: Preparación de N-[N-(2-metoxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

20



25

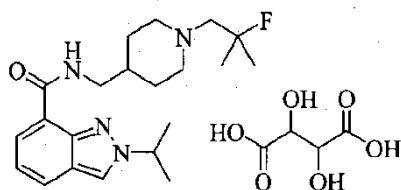
30 Una solución de N-(piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.05 gramos, 0.166 mmoles, obtenida en la preparación 8), 2-metoxi-2-metil propil tolueno-4-sulfonato (0.065 gramos, 0.249 mmoles, obtenido en la preparación 14), carbonato de cesio (0.11 gramos, 0.337 mmoles) y yoduro de potasio (0.055 gramos, 0.333 mmoles) en DMF (5 ml) se agitó por 24 horas a 120 °C, el progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después del completamiento de la reacción, esta se enfrió hasta la temperatura ambiente y se apagó con agua helada (10 ml).El compuesto se extrajo con EtoAc (3 x 5 ml), el extracto se lavó con agua (5 ml), solución de salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró en un aparato rotatorio de vacío para obtener el residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando una mezcla de TEA, metanol y cloroformo en una relación 0.5:2:97.5 respectivamente para proporcionar el compuesto del título (0.022 gramos).Rendimiento:34.37 %.

35  $^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm):1.16 (6H, s), 1.37 - 1.48 (2H, m), 1.67 - 1.69 (8H, m), 1.76 - 1.79 (2H, m), 2.14 - 2.20 (2H, m), 2.29 (2H, s), 2.95 - 2.98 (2H, m), 3.20 (2H, s), 3.47 - 3.50 (2H, m), 4.77 - 4.84 (1H, m), 7.18 - 7.22 (1H, m), 7.78 - 7.80 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.23 - 8.25 (1H, m), 9.37 (1H, m).  
Masa (m/z):387.3 (M+H)<sup>+</sup>.

40

Ejemplo 34: Preparación de N-[N-(2-fluoro-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato

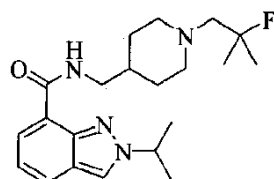
45



50

Etapa (i): Preparación de N-[N-(2-fluoro-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida

55



60

65 Trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (0.07 gramos, 0.436 mmoles) se añadió a una solución agitada de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.065 gramos, 0.174 mmoles, obtenida de la etapa (i) del ejemplo 32) en DCM (2.5 ml) a 0 °C. Después la temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche a la misma temperatura. El progreso de la

reacción se controló mediante cromatografía de capa fina. Después del completamiento de la reacción, esta se apagó con agua helada (20 ml). El pH de la masa se apagó a ~ 9.5 usando amoníaco acuoso y el compuesto se extrajo con DCM (3 x 3 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (3 ml), solución de salmuera (3 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró en un aparato rotatorio al vacío para obtener el residuo crudo, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando una mezcla de amoníaco metanólico (14% p/v) y cloroformo en una relación de 1:99 respectivamente para proporcionar el compuesto del título (0.035 gramos). Rendimiento: 53.84 %.

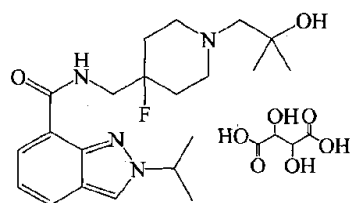
Etapa (ii): Preparación de N-[N-(2-fluoro-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato

Una mezcla de ácido L(+)-tartárico (13.6 mg, 0.09 mmoles), N-[N-(2-fluoro-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (34 mg, 0.09 mmoles, obtenida en la etapa anterior) y metanol (5 ml) se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró adicionalmente con dietiléter (2 x 2 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0.04 gramos). Rendimiento: 85.1 %.

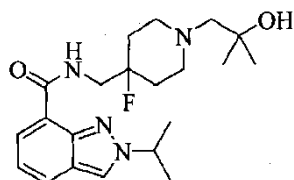
<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.22 - 1.43 (8H, m), 1.57 - 1.59 (6H, d), 1.70 - 1.73 (2H, m), 2.13 - 2.16 (2H, m), 2.42 - 2.45 (1H, m), 2.94 - 2.97 (2H, m), 3.32 - 3.37 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.88 - 4.94 (1H, m), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.91 - 7.97 (2H, m), 8.65 (1H, s) 9.25 - 9.28 (1H, t).

Masa (m/z): 375.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 35: Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-fluoro piperidin-4-ilmetil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato



Etapa (i) Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-fluoro piperidin-4-ilmetil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida



Una solución de N-(4-fluoro piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.12 gramos, 0.376 mmoles, obtenida en la preparación 7), óxido de isobutileno (0.067 gramos, 0.942 mmoles) y TEA (0.114 gramos, 1.13 mmoles) en metanol (10 ml) se agitó 7 horas a 78 °C, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción, esta se concentró y la masa residual cruda, así obtenida, se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando una mezcla de metanol, TEA y cloroformo en una relación 4:0.5:95.5 respectivamente para proporcionar el compuesto del título (0.1 gramos). Rendimiento: 68.02 %

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.03 (6H, s), 1.54 - 1.56 (6H, d), 1.66 - 1.75 (4H, m), 2.17 (2H, s), 2.46 (2H, s), 2.69 - 2.72 (2H, m), 3.33 - 3.68 (2H, m), 4.01 (1H, s), 4.84 - 4.90 (1H, m), 7.15 - 7.18 (1H, m), 7.90 - 7.97 (2H, m), 8.63 (1H, s), 9.47 (1H, bs). Masa (m/z): 391.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-fluoro piperidin-4-ilmetil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato

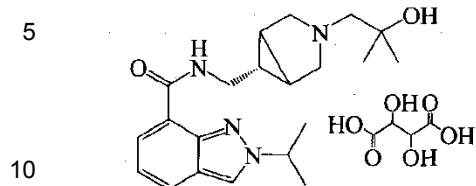
Una mezcla de ácido L(+)-tartárico (0.039 gramos, 0.26 mmoles), N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-fluoro piperidin-4-ilmetil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.1 gramos, 0.256 mmoles, obtenida en la etapa anterior) y metanol (5 ml) se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró adicionalmente con dietiléter (2 x 5 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0.13 gramos). Rendimiento: 0.13 94.0%

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.06 (6H, s), 1.54 - 1.56 (6H, d), 1.80 - 1.84 (5H, m), 2.35 - 2.54 (4H, m), 2.87 - 2.94 (2H, m), 3.64 - 3.81 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.84 - 4.91 (1H, m) 7.15 - 7.19 (1H, m), 7.91 - 7.98 (2H, m), 8.64 (1H, s), 9.45 (1H, bs).

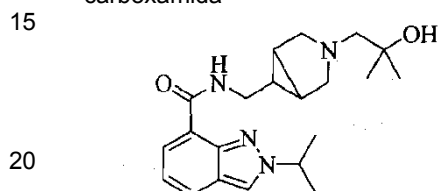
Masa (m/z): 391.3 (M+H)<sup>+</sup>.



Ejemplo 36: Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato



Etapa (i): Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida



Una solución de N-[(3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il) metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.224 gramos, 0.75 mmoles, obtenida en la preparación 9), óxido de isobutileno (0.135 gramos, 1.87 mmoles) y TEA (0.22 gramos, 2.25 mmoles) en metanol (10 ml) se agitó 7 horas a 78 °C, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC. Después del completamiento de la reacción, esta se concentró y la masa residual cruda, así obtenida, se purificó adicionalmente por cromatografía rápida usando una mezcla de metanol amoniacal (14% p/v) y cloroformo en una relación 1:99 para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 53.57 %.

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.01 (6H, s), 1.14 - 1.38 (4H, m), 1.59 - 1.61 (6H, d), 2.28 - 2.49 (4H, m), 3.07 - 3.09 (2H, m), 3.68 - 3.76 (2H, m), 4.88 - 4.95 (1H, m), 7.15 - 7.19 (1H, m), 7.91 - 7.97 (2H, m), 8.65 (1H, s) 9.30 (1H, bs).

Masa (m/z): 371.3 (M+H)<sup>+</sup>.

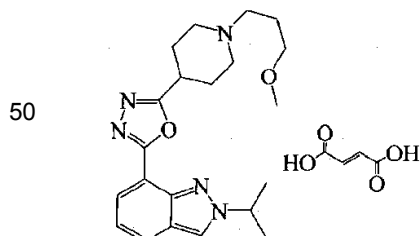
Etapa (ii): Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-aza bicyclo[3.1.0] hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato

Una mezcla de ácido L(+)-tartárico (0.03 gramos, 0.2 mmoles), N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-aza bicyclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (0.07 gramos, 0.19 mmoles, obtenida en la etapa anterior) y metanol (5 ml) se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró adicionalmente con dietiléter (2 x 5 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0.08 gramos). Rendimiento: 81.63 %.

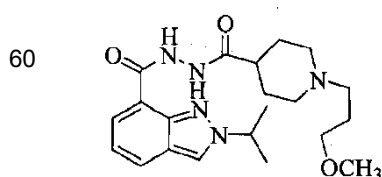
<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.02 (6H, m), 1.28 - 1.41 (3H, m), 1.57 - 1.58 (6H, d), 2.67 - 2.78 (2H, m), 3.14 - 3.35 (7H, m), 4.22 (2H, s), 4.86 - 4.92 (1H, m), 7.13 - 7.17 (1H, m), 7.89 - 7.95 (2H, m), 8.63 (1H, s) 9.27 (1H, bs).

Masa (m/z): 371.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 37: Preparación de 2-isopropil-7-{5-[1-(3-metoxi propil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol fumarato



Etapa (i): Preparación de ácido N'-(2-isopropil-2H-indazol-7-carbonil)-1-(3-metoxipropil) piperidina-4-carboxílico hidrazida

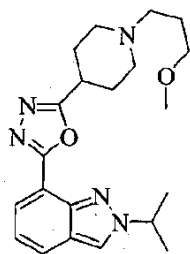


A una solución de ácido 2-isopropil-1H-indazol-7-carboxílico (50.3 gramos, 246 mmoles, obtenido en la preparación 1) en dicloroetano (350 ml) agitado a temperatura ambiente, cloruro de tionilo puro (35 ml, 486 mmoles) se añadió durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó después hasta reflujo por 2 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el cloruro ácido crudo se enfrió hasta 0 °C antes que se disolviera en DCM (250 ml). Una solución de hidrazida del ácido 1-(3-metoxipropil) piperidina-4-carboxílico (49.8 gramos, 231 mmoles, obtenida en la preparación 10) en DCM (300 ml) se añadió lentamente durante un periodo de 30 minutos a la solución del cloruro ácido anterior. La reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 1 hora antes de diluirse con agua (500 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (500 ml). La capa acuosa se enfrió hasta 0 °C y se basificó hasta pH 9-10 con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada acuosa (625 ml) después se extrajo con DCM (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el producto del título (62.0 gramos) como un sólido blanco. Rendimiento: 63 %.

<sup>1</sup>H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.73 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.75 - 1.85 (6H, m), 2.00 - 2.10 (1H, m), 2.30 - 2.50 (4H, m), 3.00 - 3.10 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.83 - 4.92 (1H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.0 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 6.9 Hz), 12.21 (1H, bs).

Masa (m/z): 402.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Preparación de 2-isopropil-7-{5-[1-(3-metoxi propil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol



Oxicloruro de fósforo (POCl<sub>3</sub>) (8.0 ml) se añadió a una solución de hidrazida del ácido N'-(2-isopropil-2H-indazol-7-carbonil)-1-(3-metoxipropil) piperidina-4-carboxílico (2.45 gramos, 6.10 mmoles, obtenido en la preparación 10) en DCM (70 ml) enfriada a 0 °C durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta reflujo. Después de seis horas a temperatura de reflujo, el exceso de POCl<sub>3</sub> se destiló al vacío. El producto crudo se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2x20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución fría de 5% NaOH (2 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título anterior (2.0 gramos) como un sólido blancuzco. Rendimiento: 85 %.

<sup>1</sup>H - NMR CDCl<sub>3</sub> (δ ppm): 1.58 - 1.67 (m, 2H), 1.70 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.80 - 1.95 (2H, m), 2.08 - 2.20 (2H, m), 2.20 - 2.38 (2H, m), 2.50 - 2.65 (2H, m), 3.00 - 3.10 (2H, m), 3.10 - 3.20 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.45 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.95 - 5.10 (1H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.10 (1H, s).

Masa (m/z): 384.3 (M+H)<sup>+</sup>.

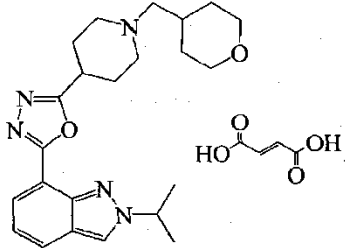
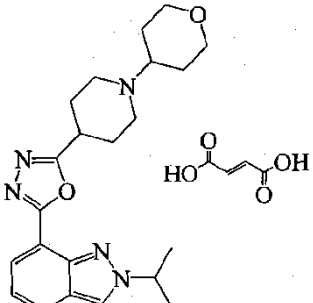
Etapa (iii): Preparación de 2-isopropil-7-{5-[1-(3-metoxi propil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol fumarato

A la solución agitada de 2-isopropil-7-{5-[1-(3-metoxi propil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol (75.2 mg, 0.196 mmoles, obtenido en la etapa anterior) en etanol (2.0 ml) enfriada a 0 °C, se añadió ácido fumárico (21.6 mg, 0.19 mmoles). La masa de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la masa cruda se trituró varias veces con éter solvente lo cual produjo el compuesto del título anterior como un sólido higroscópico (80.3 mg). Rendimiento: 86 %.

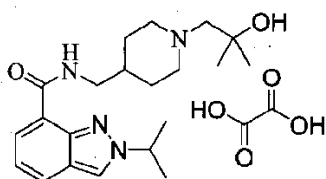
<sup>1</sup>H - NMR DMSO-d<sub>6</sub> (δ ppm): 1.57 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.75 - 1.86 (2H, m), 1.90 - 2.07 (2H, m), 2.17 - 2.30 (2H, m), 2.60 - 2.87 (4H, m), 3.21 (3H, s), 3.20 - 3.32 (3H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.82 - 4.95 (m, 1H), 6.54 (2H, s), 7.20 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.60 (s, 1H).

Masa (m/z): 384.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplos 38 a 39: Los compuestos de los Ejemplos 38 a 39 se prepararon siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 37 antes mencionado, con algunas variaciones no críticas.

Número del Ejemplo	Estructura y nombre químico	Datos de caracterización
38.	2-isopropil-7-{5-[1-(tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol fumarato 	$^1\text{H}$ - NMR DMSO- $d_6$ ( $\delta$ ppm):1.20 - 1.0 (2H, m), 1.59 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.52 - 1.65 (2H, m), 1.70 - 1.92 (3H, m), 2.05 - 2.12 (2H, m), 2.12 - 2.33 (4H, m), 2.85 - 2.98 (2H, m), 3.05 - 3.18 (1H, m), 3.20 - 3.40 (4H, m), 3.83 (2H, d, J = 8.3 Hz), 4.82 - 4.98 (1H, m), 6.60 (2H, s), 7.19 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.63 (1H, s), 12.90 (1H, bs). Masa (m/z):410.2 (M+H) <sup>+</sup> .
39.	2-isopropil-7-{5-[1-(tetrahidropiran-4-il) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol fumarato 	$^1\text{H}$ - NMR DMSO- $d_6$ ( $\delta$ ppm):1.43 - 1.57 (2H, m), 1.59 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.67 -1.78 (2H, m), 1.80 - 1.95 (2H, m), 2.08 - 2.20 (2H, m), 2.60 - 2.72 (1H, m), 3.00 - 3.10 (2H, m), 3.10 - 3.20 (1H, m), 3.20 - 3.50 (4H, m), 3.85 - 3.96 (2H, m), 4.85 - 4.98 (1H, m), 6.59 (2H, s), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.63 (1H, s), 13.0 (1H, bs). Masa (m/z):396.2 (M+H) <sup>+</sup> .

Ejemplo 40: Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato



Etapa (i):Preparación de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato

Ácido oxálico (0.350 gramos, 2.782 mmoles) se añadió a una solución de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida (obtenida en la etapa (i) ejemplo 32; 1.035 gramos, 2.782 mmoles) en acetona (10 ml) y se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, la masa obtenida se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 1.057 gramos (82.25 %).

$^1\text{H}$  - NMR ( $\delta$  ppm):1.33 (6H s),1.67 - 1.69 (6H, d), 1.74 - 1.83 (2H, m), 1.98 - 2.07 (3H, m), 3.08 - 3.21 (4H, m), 3.55 - 3.58 (2H, t), 3.69 - 3.71 (2H, bs), 4.91 - 4.98 (1H, m), 7.19 - 7.23 (1H, t, J = 3.3, 7.8 Hz), 7.93 - 7.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.08 - 8.09 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.46 (1H, s), 9.72 (1H, bs);

Masa (m/z):373.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (ii): Recristalización de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato

Una solución de N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato (0.40 gramos, obtenido en la etapa anterior) en 5 % agua en alcohol isopropílico (7.2 ml) se calentó a 80 °C con agitación por 30 minutos para obtener una solución clara. La masa se secó al aire con agitación hasta la temperatura ambiente y después hasta 10 °C usando un baño de hielo. Después de 15 minutos la masa sólida se filtró al vacío. La masa sólida, así obtenida, se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 0.337 gramos (84.25 %).

<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm): 1.33 (6H s), 1.67 - 1.69 (6H, d), 1.72 - 1.80 (2H, m), 1.96 - 2.07 (3H, m), 3.06 - 3.21 (4H, m), 3.52 - 3.62 (2H, m), 3.64 - 3.71 (2H, bs), 4.92 - 4.96 (1H, m), 7.19 - 7.23 (1H, m), 7.93 - 7.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.08 - 8.09 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.46 (1H, s), 9.72 (1H, bs);

Masa (m/z): 373.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ensayos biológicos

##### Ejemplo 41: Determinación de valores EC<sub>50</sub> por el receptor 5-HT<sub>4</sub>:

Se usó una línea celular CHO estable que expresa el sistema reportero de pCRE-Luc y del receptor 5-HT<sub>4</sub> humano recombinante para el ensayo basado en células. El ensayo ofrece un enfoque no radiactivo para determinar la unión de un compuesto a GPCR. En este ensayo específico, se mide el nivel de AMP cíclico intracelular, que se modula por activación o inhibición del receptor. Las células recombinantes albergan el gen reportero de luciferasa bajo el control del elemento de respuesta de cAMP.

Las células anteriores se cultivaron en placas blancas de fondo claro de 96 pocillos en medio Hams F12 que contenía 10 % de suero fetal bovino (FBS). Antes de la adición de compuestos o agonista estándar, las células se privaron de suero durante la noche. Se agregaron concentraciones crecientes de compuestos de prueba en medio OptiMEM a las células. La incubación continuó a 37 °C en incubador de CO<sub>2</sub> por 4 horas. El medio se eliminó y las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato. Las células se lisaron y la actividad luciferasa se midió en un luminómetro. Las unidades de luminiscencia se trazaron frente a las concentraciones del compuesto usando el software Graphpad. Los valores de EC<sub>50</sub> de los compuestos se definieron como la concentración requerida para estimular la actividad luciferasa en un 50 %.

Usando este protocolo, se descubrió que los compuestos descritos en la presente descripción exhiben afinidad de unión hacia el receptor 5-HT<sub>4</sub>. Por ejemplo, los ejemplos 1, 2, 4, 6, 11, 13, 14, 15, 17, 23, 24, 29, 32, 33, 34 y 40 como se describen en la presente descripción, exhibieron valores EC<sub>50</sub> in-vitro de unión agonista al receptor 5-HT<sub>4</sub> de menos que o igual a 1 nM; los ejemplos 3, 5, 10, 12, 16, 22, 25, 26, 27, 28, 30, 31 y 39 como se describen en la presente descripción, exhibieron valores EC<sub>50</sub> in-vitro de unión agonista al receptor 5-HT<sub>4</sub> entre 1.1 nM a 5 nM; los ejemplos 7, 9, 18, 20, 21, 35, 36, 37 y 38 como se describen en la presente descripción, exhibieron valores de EC<sub>50</sub> in-vitro de unión agonista al receptor 5-HT<sub>4</sub> entre 5.1 nM a 20 nM; los ejemplos 8 y 19 como se describen en la presente descripción, exhibieron valores de EC<sub>50</sub> in-vitro de unión agonista al receptor 5-HT<sub>4</sub> entre 20.1 nM a 50 nM.

##### Ejemplo 42: Estudio de la farmacocinética en roedores

Se usaron ratas Wistar machos (225 ± 25 gramos) como animales de experimentación. En cada caja se alojaron de tres a cinco animales. Un día previo al día de administración de la dosis, las ratas Wistar machos (225 - 250 gramos) se anestesiaron con isoflurano para la colocación quirúrgica del catéter en la vena yugular. Los animales ayunaron durante la noche antes de permitir la dosificación oral (p.o) y los gránulos de alimento 2 horas después de la dosificación, mientras que durante la dosificación intravenosa se proporcionaron alimentos y agua ad libitum. Tres ratas fueron dosificadas con compuestos de la fórmula (I) (3 mg/kg) por vía oral y por vía intravenosa (1 mg/kg).

En cada punto de tiempo, la sangre se recogió a través de la vena yugular y se reposo inmediatamente con un volumen equivalente de solución salina normal de ratas que se mueven libremente. La sangre recogida se transfirió a un Eppendorf marcado que contenía 10 µL de heparina como anticoagulante. Típicamente, se tomaron muestras de sangre como los siguientes puntos de tiempo: Pre dosis, 0.08 (solamente i.v.), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, y 24 horas post dosis (n=3). La sangre se centrifugó a 4000 rpm por 10 minutos. El plasma se preparó y almacenó congelado a -20 °C hasta el análisis. Las concentraciones de los compuestos de la fórmula (I) se cuantificaron en plasma mediante un método LC-MS/MS calificado usando una técnica de extracción adecuada. Los compuestos de la fórmula (I) se cuantificaron en el rango de calibración alrededor 2-2000 ng/ml en plasma. Las muestras del estudio se analizaron mediante el uso de muestras de calibración en los lotes y en las muestras de control de calidad que se distribuyeron en cada lote.

Los parámetros farmacocinéticos C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, AUC<sub>t</sub>, T<sub>1/2</sub> y biodisponibilidad se calcularon mediante un modelo no compartimental utilizando el modelo estándar no compartimental mediante el uso del paquete de software versión WinNonLin 5.0.1 o Phoenix WinNonlin 6.2.

Número del Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Vía de administración	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (h)	AUC <sub>t</sub> (ng.h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	Biodisponibilidad (%)
1.	3	Agua de grado reactivo	oral (sonda)	107 ± 22	0.42 ± 0.14	212 ± 46	1.5 ± 0.0	25 ± 5%
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	-	-	287 ± 40	1.1 ± 0.1	
2.	3	Agua de grado reactivo	oral (sonda)	223 ± 118	0.33 ± 0.14	190 ± 43	1.1 ± 0.6	44 ± 10%
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	-	-	145 ± 18	1.7 ± 0.5	
3.	3	Agua de grado reactivo	oral (sonda)	467 ± 37	0.33 ± 0.14	560 ± 117	0.8 ± 0.1	47 ± 10%
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	-	-	397 ± 28	0.9 ± 0.1	
32.	3	Agua de grado reactivo	oral (sonda)	110 ± 8	0.50 ± 0.00	155 ± 3	0.8 ± 0.0	18 ± 0.0%
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	-	-	281 ± 6	1.2 ± 0.1	

Ejemplo 43: Estudio de penetración en el cerebro de roedores

Se usaron ratas Wistar machos ( $225 \pm 25$  gramos) como animales de experimentación. Se alojaron tres animales por caja. Los animales recibieron agua y comida ad libitum durante todo el experimento y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz /oscuridad.

La penetración en el cerebro de ratas se determinó discretamente. Un día previo al día de la administración, las ratas Wistar machos ( $225 - 250$  gramos) se aclimataron. Después de la aclimatación, las ratas se agruparon según su peso. En cada grupo, se colocaron 3 animales en cajas individuales y se les permitió libre acceso al agua y a los alimentos. En cada punto de tiempo (0.50, 1, y 2 horas) se usaron  $n=3$  animales.

Los compuestos de la fórmula (I) se preformularon adecuadamente y se administraron por vía oral a (equivalente de base libre) 3 mg/kg. Se extrajeron muestras de sangre mediante punción cardíaca mediante el uso de anestesia con isoflurano. Los animales se sacrificaron para recolectar el tejido cerebral. El plasma se separó y las muestras de cerebro se homogeneizaron y almacenaron congeladas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta el análisis. Las concentraciones de los compuestos de la fórmula (I) en plasma y cerebro se determinaron mediante el uso del método LC-MS/MS.

Los compuestos de la fórmula (I) se cuantificaron en plasma y homogenizado de cerebro mediante un método de LC-MS/MS cualificado utilizando una técnica de extracción adecuada. Los compuestos de la fórmula (I) se cuantificaron en el intervalo de calibración de 1-500 ng/ml en plasma y homogenato de cerebro. Las muestras del estudio se analizaron mediante el uso de muestras de calibración en los lotes y en las muestras de control de calidad que se distribuyeron en cada lote. El alcance de la relación cerebro-plasma se calculó ( $C_b/C_p$ ).

Número del Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Vía de administración	Penetración cerebral de una sola dosis ( $C_b/C_p$ )
1.	3	Agua de grado reactivo	oral (sonda)	$0.98 \pm 0.34$
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	
2.	3	Agua de grado reactivo	oral (sonda)	$1.00 \pm 0.15$
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	
3.	3	Agua de grado reactivo	oral (sonda)	$0.96 \pm 0.12$
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	
32.	3	Agua de grado reactivo	oral (sonda)	$0.52 \pm 0.08$
	1	Agua para inyección	intravenosa (bolo)	

Ejemplo 44: Modelo de tarea de reconocimiento de objetos

Las propiedades de potenciación de la cognición de los compuestos de esta invención se estimaron mediante el uso de este modelo.

Se usaron ratas Wistar machos ( $230 - 280$  gramos) como animales de experimentación. En cada caja se alojaron cuatro animales. Un día antes, los animales se mantuvieron con una restricción de alimentos del 20 %, pero recibieron agua ad libitum durante todo el experimento, y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Además, las ratas se habituaron en arenas individuales durante 1 hora en ausencia de cualquier objeto.

Un grupo de 12 ratas recibió vehículo (1 ml/kg) por vía oral y otro grupo de animales recibió el compuesto de la fórmula (I) por vía oral o por vía intraperitoneal, antes de una hora de la prueba familiar (T1) y de elección (T2).

El experimento se realizó en un campo abierto de 50 x 50 x 50 cm hecho con acrílico. En la fase de familiarización, (T1), las ratas se colocaron individualmente en el campo abierto durante 3 minutos, en el cual dos objetos idénticos (botellas plásticas, 12.5 cm de alto x 5.5 cm de diámetro) cubiertos con cinta adhesiva amarilla (a1 y a2) se colocaron en dos esquinas adyacentes, a 10 cm de las paredes. Después de 24 horas del ensayo (T1), para la prueba de memoria a largo plazo, las mismas ratas se colocaron en la misma arena, igual a como se hizo en el ensayo T1. En la fase de elección

(T2) a las ratas se les permitió explorar el campo abierto durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y de un objeto novedoso (b) (botella de vidrio de color ámbar, 12 cm de altura y 5 cm de diámetro). Los objetos familiares presentaban texturas, colores y tamaños similares. Durante las pruebas T1 y T2, la exploración de cada objeto (que se define como oler, lamer, masticar o por el movimiento de las vibrisas, al mismo tiempo que se direcciona la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) se registró independientemente mediante un cronómetro. Sentarse sobre un objeto no se consideró como actividad exploratoria, sin embargo, esto se observó raramente.

T1 es el tiempo total que se dedicó a explorar los objetos familiares (a1 + a2).

T2 es el tiempo total que se dedicó a explorar el objeto familiar y el objeto novedoso (a3 + b).

La prueba de reconocimiento de objetos se realizó como se describe por Behaviour Brain Research, 31 (1988), 47 - 59.

Número del ejemplo	Dosis mg/kg, p.o.	Tiempo medio de exploración ± S.E.M (s)		Inferencia
		Objeto familiar	Objeto novedoso	
1.	1 mg/kg, p.o.	8.51 ± 1.35	15.51 ± 1.37	Activa
2.	0.3 mg/kg, p.o.	7.21 ± 1.99	13.10 ± 1.78	Activa
3.	1 mg/kg, p.o.	5.67 ± 1.15	14.26 ± 1.64	Activa
32	0.3 mg/kg, p.o.	7.79 ± 1.27	17.98 ± 2.41	Activa

Ejemplo 45: Laberinto de brazo radial

Las propiedades de mejora de la cognición de los compuestos de la fórmula (I) de esta invención se estimaron usando este modelo.

El laberinto del brazo radial consiste en un cubo central de 45 cm de diámetro. Cada brazo tenía una dimensión de 42.5 x 15 x 24 cm. El laberinto se elevó a una altura de 1 m sobre el suelo. Los animales se sometieron a una dieta restringida hasta que alcanzaron aproximadamente el 85 % de su peso de alimentación libre. Durante este período de restricción de la dieta, los animales se habituaron a la nueva alimentación (gránulos). Una vez que las ratas alcanzaron aproximadamente el 85% de su peso de alimentación libre, las ratas se habituaron al laberinto en el 1<sup>er</sup> y 2<sup>do</sup> día. Los animales que no comieron los gránulos fueron rechazados del estudio. Los animales fueron asignados al azar el día 2. En los días posteriores, el tratamiento se administró según la asignación. Cada animal se introdujo en el laberinto de forma individual durante un período de 10 minutos. Los brazos se cebaron solo una vez y el animal tuvo que aprender la regla de que las entradas repetidas al brazo no serían recompensadas. El ensayo finalizó una vez que la rata había visitado 16 brazos o habían transcurrido 10 minutos o se habían comido todos los gránulos. Las entradas al brazo se registraron usando el software. Una vez finalizada la prueba, la rata se eliminó y el laberinto se limpió usando agua jabonosa.

Número del Ejemplo	Reversión de amnesia inducida por escopolamina - Intervalo de dosis efectivo
2.	0.3 mg/kg, p.o.
3.	3 mg/kg, p.o.
32.	0.3 mg/kg, p.o.

Ejemplo 46: Estimación de los niveles de sAPPα corticales en cerebro de ratón

Procedimiento experimental:

El grupo de control de ratones recibió un agua estéril subcutáneamente (s.c.) para inyección. Los grupos tratados (9 ratones por grupo) recibieron una sola inyección s.c. del compuesto de prueba (Ejemplo 3) (0.1, 1 y 10 mg/kg en un volumen de 5 ml/kg) o Prucaloprida (10 mg/kg en un volumen de 5 ml/kg) disuelto en agua estéril para inyección. Los ratones se sacrificaron 60 minutos después de la inyección del fármaco por dislocación cervical, los cerebros se aislaron rápidamente y la corteza se disecó a -20 °C. La corteza se puso inmediatamente en hielo seco y se pesó antes de almacenarse a -80 °C hasta que se realizó ELISA.

Preparación de muestras:

1. Los tejidos cerebrales se descongelarán y se añadirá 4 veces el volumen (0.8 ml/200 mg de tejidos) de solución salina tamponada con Tris que contiene inhibidores de proteasa (TBS).

2. Las muestras de tejido cerebral se homogeneizaron usando un homogeneizador de vidrio y teflón a 10 ciclos. Los homogeneizados resultantes se centrifugaron a 15,000 rpm a 4 °C durante 60 minutos.

3. Se descartó el sobrenadante y se añadió al precipitado 4 veces el volumen (0.8 ml/200 mg de tejidos) de solución salina tamponada con Tris que contiene inhibidores de proteasa (TBS). Nuevamente homogeneizado seguido de centrifugación a 15,000 rpm 4 °C durante 30 minutos.

4. A partir de la mezcla centrifugada anterior, el sobrenadante se descartó y se añadió 10 veces el volumen de guanidina-HCl 6 M en tampón Tris 50 mM, pH 7.6 (500 µl/50 mg de tejidos). La solución resultante se sonicó por 5 seg 4 veces.

5. La mezcla resultante anterior se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de centrifugación a 15,000 rpm a 4 °C durante 30 minutos. A partir de esto se tomaron 5 µL de solución sobrenadante y se diluyeron con 155 µL de tampón EIA (factor de dilución 32).

Medición de sAPP $\alpha$  mediante el kit ELISA:

Para investigar el papel de un tratamiento agudo de los agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> en los niveles de sAPP $\alpha$ , medimos la expresión de esta proteína en homogeneizados de la corteza de ratones tratados y no tratados mediante un ensayo ELISA. Todo el procedimiento seguido según el manual del kit de ELISA (ratón/rata sAPP $\alpha$  ELISA, Cat No: JP27415, Lote No.: ID-118, Fecha de expiración: 2012-04-10, IBL International, Hamburgo, Alemania).

Análisis estadístico:

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el uso de Graph Pad Prism (Versión 4). Los datos son Media  $\pm$  DE de los niveles de sAPP $\alpha$  expresados como porcentaje de los valores de control (ratones que recibieron agua para inyección). Los valores se compararon entre los diferentes grupos que utilizan la prueba t no apareada. El nivel de significación se fijó en \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001.

Resultados (Figura 1):

El compuesto de prueba (Ejemplo 3) a niveles de dosis de 0.1 y 10 mg/kg aumentaron significativamente (~25-30 %) los niveles de sAPP $\alpha$  cortical en cerebro de ratón en comparación con el grupo control. El control positivo del agonista del receptor 5-HT<sub>4</sub> Prucalopride aumentó el nivel de sAPP $\alpha$  en la corteza de ratones adultos a 10 mg/kg s.c.

Referencias: Nature Medicine, 14(8), 837 - 842, 2008; Annual Review of Neuroscience, 17, 489 -517, 1994; British Journal of Pharmacology, 2007, 150, 883 - 892, 2007.



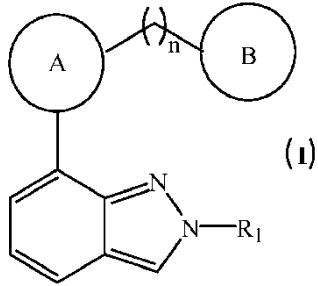
Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula general (I),

5

10

15

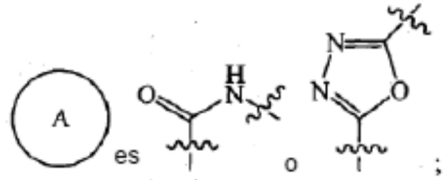


o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde,

20

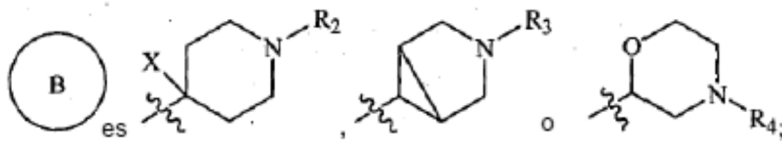
R<sub>1</sub> es alquilo o cicloalquilo;

25



30

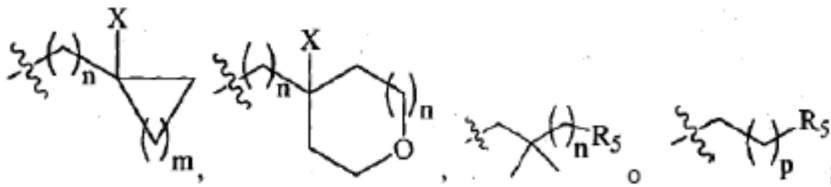
35



R<sub>2</sub> es alquilo,

40

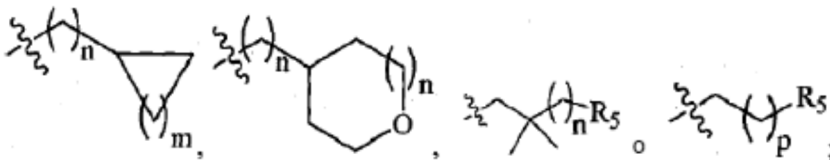
45



R<sub>3</sub> es alquilo,

50

55

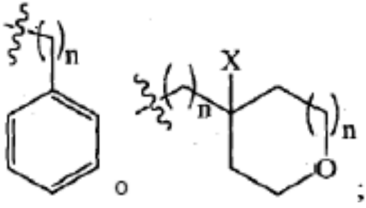


60

R<sub>4</sub> es

65

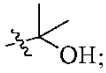
5



10

$R_5$  es flúor, hidroxi, alcoxi o

15



$X$  es hidrógeno, hidroxi o halógeno;

" $n$ " es un número entero en el intervalo de 0 a 1, ambos incluidos;

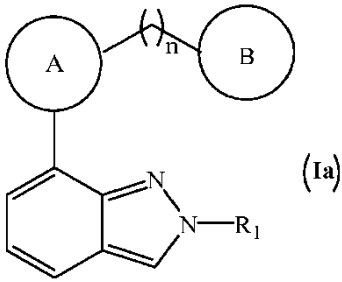
" $m$ " es un número entero en el intervalo de 1 a 4, ambos incluidos;

" $p$ " es un número entero en el intervalo de 0 a 3, ambos incluidos.

20

2. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:  
(a) un compuesto de la fórmula (Ia):

25



30

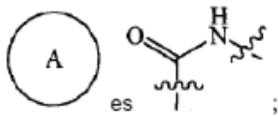
35

o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde,

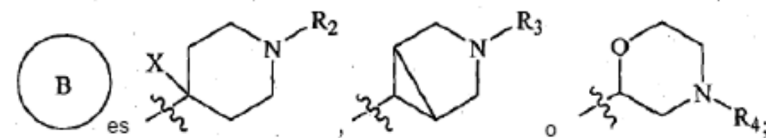
40

$R_1$  es alquilo o cicloalquilo;

45



50

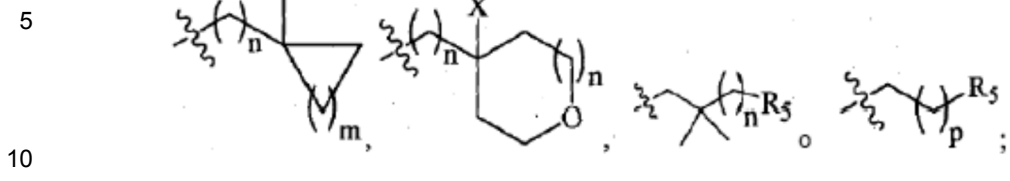


55

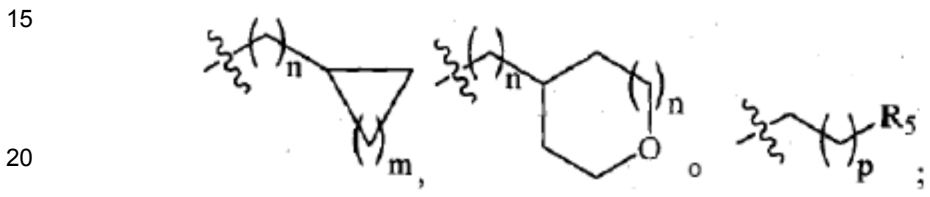
$R_2$  es alquilo,

60

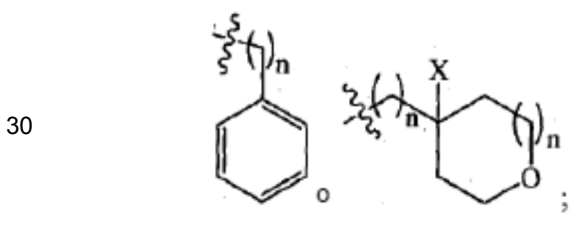
65



R<sub>3</sub> es alquilo,



R<sub>4</sub> es



R<sub>5</sub> es flúor, hidroxi o alcoxi;

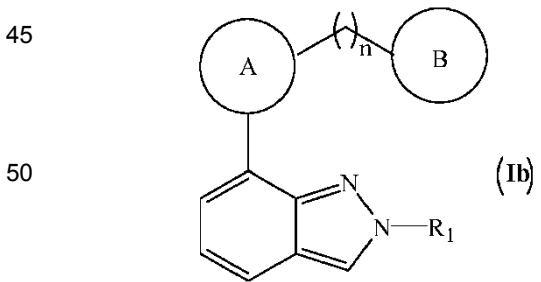
X es hidrógeno, hidroxi o halógeno;

"n" es un número entero en el intervalo de 0 a 1, ambos incluidos;

"m" es un número entero en el intervalo de 1 a 4, ambos incluidos;

"p" es un número entero en el intervalo de 0 a 3, ambos incluidos;

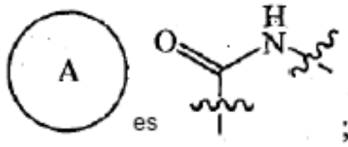
(b) un compuesto de la fórmula (Ib):



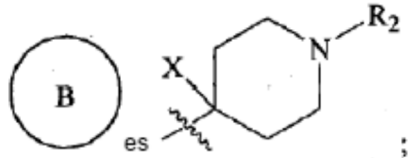
o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde,

R<sub>1</sub> es alquilo o cicloalquilo;

5



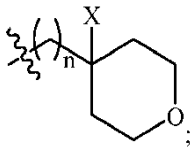
10



15

R<sub>2</sub> es

20



25

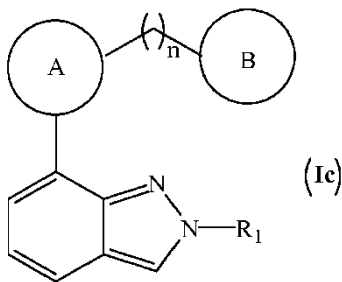
X es hidroxi;

"n" es un número entero en el intervalo de 0 a 1, ambos incluidos;

30

(c) un compuesto de la fórmula (Ic):

35



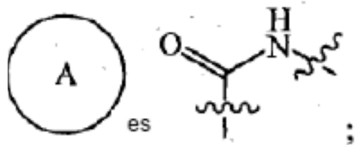
40

45

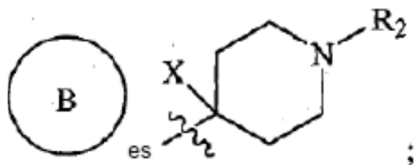
o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde,

R<sub>1</sub> es alquilo;

50



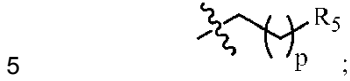
55



60

65

R<sub>2</sub> es

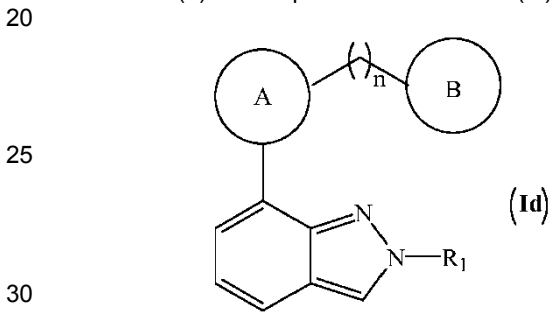


R<sub>5</sub> es alcoxi o



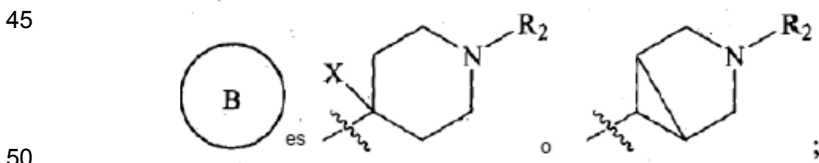
15 X es hidrógeno o hidroxí;  
 "n" es un número entero en el intervalo de 0 a 1, ambos incluidos;  
 "p" es un número entero en el intervalo de 0 a 3, ambos incluidos;

(d) un compuesto de la fórmula (Id):

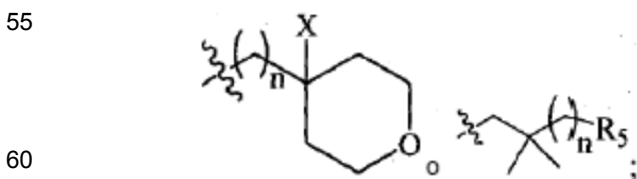


o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde,

35 R<sub>1</sub> es alquilo;

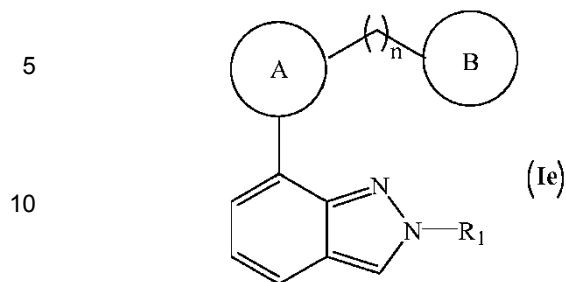


R<sub>2</sub> es



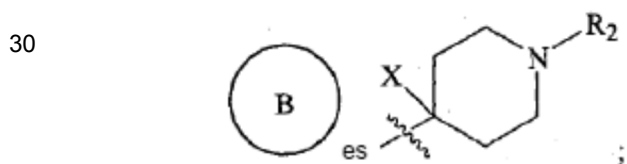
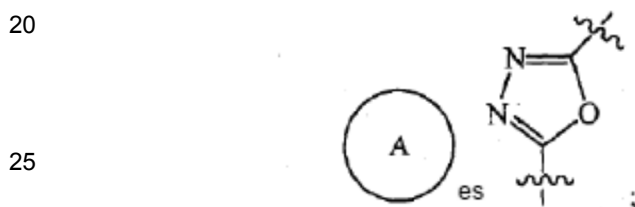
65 R<sub>5</sub> es flúor, hidroxí o alcoxi;  
 X es hidrógeno, hidroxí o halógeno;  
 "n" es un número entero en el intervalo de 0 a 1, ambos incluidos;

(e) un compuesto de la fórmula (Ie):

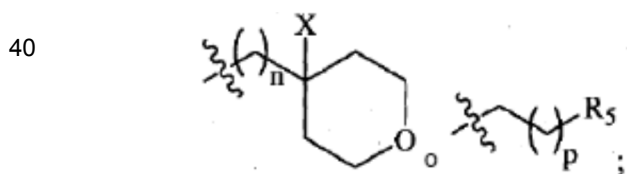


15 o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde,

R<sub>1</sub> es alquilo;



R<sub>2</sub> es alquilo,



R<sub>5</sub> es alcoxi;

X es hidrógeno;

"n" es un número entero en el intervalo de 0 a 1, ambos incluidos;

"p" es un número entero en el intervalo de 0 a 3, ambos incluidos.

50

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
- N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;
  - N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;
  - N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato;
  - N-[N-(3-metoxi propil) piperidin-4-ilmetil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;
  - N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato;
  - N-[N-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;
  - N-[N-(2-fluoroetil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;
  - N-[N-bencil morfolin-2-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;
  - N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) morfolina-2-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;
  - N-[N-(tetrahidropiran-4-il metil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;
  - N-[N-(1-hidroxi ciclopentilmetil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;
  - N-[N-(tetrahidropiran-4-il)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;
  - N-(N-isopropil piperidin-4-ilmetil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;
  - N-(N-ciclobutil piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;
  - N-(N-ciclohexil piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;

65

- N-(N-isopropil-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[N-(4-hidroxi tetrahidro piran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[N-(tetrahidro piran-4-il)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato;  
 5 N-(N-isopropil piperidina-4-il)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-(N-ciclopropilmetil piperidina-4-il)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil)-4-fluoro piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[(N-tetrahidrofuran-3-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 10 N-[N-(3-metoxi propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[N-(2-metoxi etil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[(N-tetrahidropiran-4-il)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 N-[N-(3-metoxi propil)-4-hidroxipiperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida fumarato;  
 15 N-[N-(3-hidroxi-3-metil butil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato;  
 N-[N-(4-hidroxi tetrahidropiran-4-il metil)-4-fluoro piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;  
 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;  
 20 N-[N-(2-metoxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(2-fluoro-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;  
 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-fluoro piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;  
 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida L(+) tartrato;  
 25 2-isopropil-7-{5-[1-(3-metoxi propil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol fumarato;  
 2-isopropil-7-{5-[1-(tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol fumarato;  
 2-isopropil-7-{5-[1-(tetrahidropiran-4-il) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol fumarato;  
 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida oxalato;  
 N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 30 N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(3-metoxi propil) piperidin-4-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(3-metoxi propil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 35 N-[N-bencil morfolin-2-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(1-hidroxi ciclopentilmetil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-(N-isopropil piperidina-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-(N-ciclobutil piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-(N-ciclohexil piperidin-4-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 40 N-(N-isopropil-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(4-hidroxi tetrahidro piran-4-il metil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(tetrahidro piran-4-il)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-etil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-(N-isopropil piperidina-4-il)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-(N-ciclopropilmetil piperidina-4-il)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 45 N-(N-ciclobutilmetil piperidina-4-il)-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(3-metoxi propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(2-metoxi etil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[(N-tetrahidropiran-4-il metil)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[(N-tetrahidropiran-4-il)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 50 N-[N-(3-metoxi propil)-4-hidroxipiperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-hidroxi piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(4-hidroxi tetrahidropiran-4-il metil)-4-fluoro piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(2-fluoro-2-metil propil) piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 55 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-fluoro piperidin-4-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 N-[N-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-il metil]-2-isopropil-2H-indazol-7-carboxamida;  
 2-isopropil-7-{5-[1-(3-metoxi propil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol;  
 2-isopropil-7-{5-[1-(tetrahidropiran-4-il metil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol; y  
 2-isopropil-7-{5-[1-(tetrahidropiran-4-il) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2H-indazol; o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable de estos.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para el tratamiento de afecciones clínicas mediadas por agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> seleccionadas de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia,

trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, depresión o trastornos psiquiátricos.

- 5 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para usar en el tratamiento de trastornos cognitivos, demencia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia y dolor.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para usar en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub>.
- 10 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde las enfermedades relacionadas con agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> se seleccionan de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, depresión o trastornos psiquiátricos.



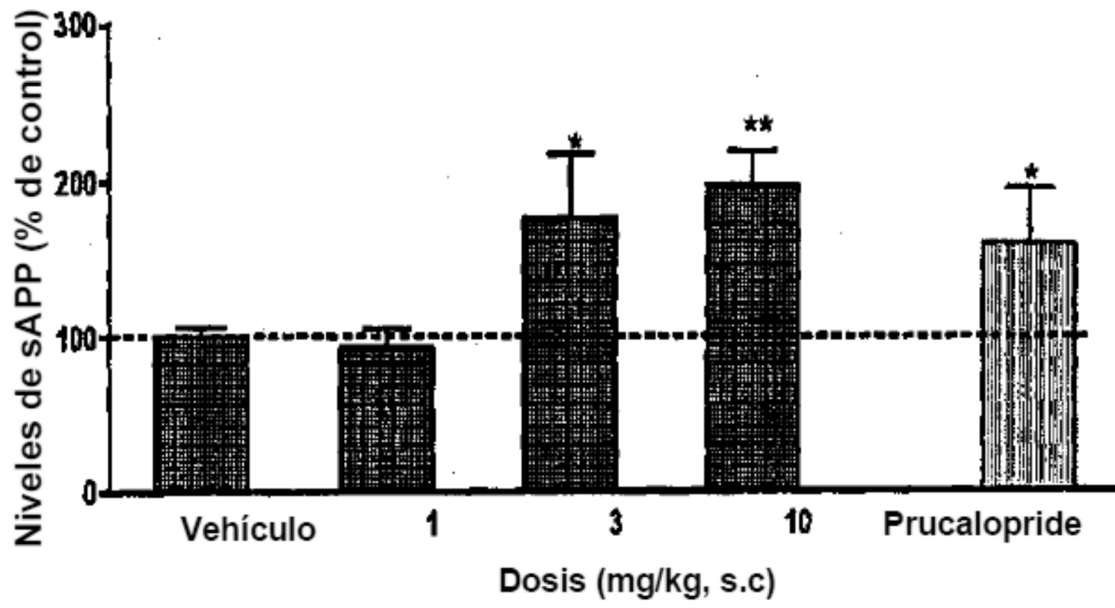


Figura 1