

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 033**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2013** **E 13703799 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015** **EP 2817301**

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

30 Prioridad:

**21.02.2012 EP 12156298**

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

**17.03.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALISI, MARIA ALESSANDRA;  
CAZZOLLA, NICOLA;  
GAROFALO, BARBARA;  
FURLOTTI, GUIDO;  
MAGARO', GABRIELE;  
OMBRATO, ROSELLA y  
MANCINI, FRANCESCA**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 564 033 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

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

5 **Campo de la invención**

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

**Estado de la técnica**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La relación entre la inhibición de la GSK-3 $\beta$  y el tratamiento del dolor ha sido demostrada por Martins DF *et al* en "The antinociceptive effects of AR-A014418, a selective inhibitor of glycogen synthase kinase-3 beta, in mice", J. Pain, marzo de 2011; 12(3):315-22.

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

El documento WO 2004/014864 da a conocer compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida como inhibidores selectivos de las cinasas dependientes de ciclina (CDK). Se supone que dichos compuestos son útiles en el tratamiento del cáncer, a través de un mecanismo mediado por la CDK<sub>2</sub>, y de las enfermedades neurodegenerativas, en particular la enfermedad de Alzheimer, a través de un mecanismo mediado por la CDK<sub>5</sub>, y como antiviral y antifúngico, a través de un mecanismo mediado por la CDK<sub>7</sub>, la CDK<sub>8</sub> y la CDK<sub>9</sub>.

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

Además, los compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida se han descrito también como analgésicos en el tratamiento del dolor crónico y neuropático (véase, por ejemplo, los documentos WO 2004/074275 y WO 2004/101548), y como antagonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub>, útiles en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso central y trastornos cardiovasculares (véase, por ejemplo, el documento WO 1994/10174).

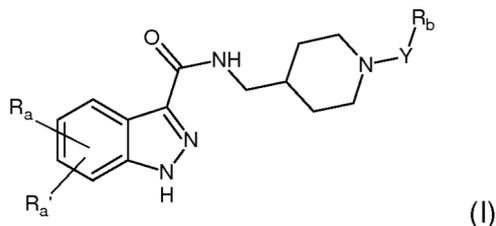
### Características de la invención

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

Sorprendentemente, el presente solicitante ha descubierto que los compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida de fórmula (I) son capaces de inhibir la GSK-3 $\beta$  y tienen una muy alta afinidad por la GSK-3 $\beta$  en comparación con otras cinasas. Por consiguiente, dichos compuestos son capaces de inhibir selectivamente la GSK-3 $\beta$ .

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

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



en la que

R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub>', iguales o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene de 3 a 12 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sub>1</sub> y -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

Y es un enlace, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

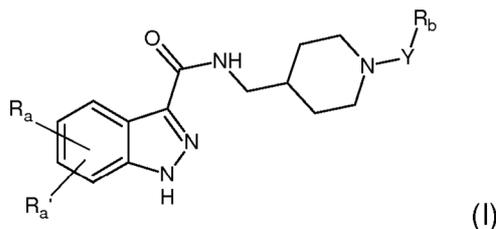
R<sub>b</sub> es un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene de 3 a 12 miembros, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, benciloxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -Z-C(O)OH, -Z-C(O)OR<sub>1</sub> y -Z-C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, donde Z es un enlace σ o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo fenilo;

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

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

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



en la que

R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub>', iguales o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene de 3 a 12 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sub>1</sub> y -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

Y es un enlace, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>b</sub> es un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene de 3 a 12 miembros, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, benciloxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -Z-C(O)OH, -Z-C(O)OR<sub>1</sub> y -Z-C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, donde Z es un enlace σ o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo fenilo;

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

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

Algunos compuestos incluidos dentro de la fórmula (I) anterior son nuevos, es decir, nunca han sido dados a conocer ni se han dado ejemplos de ellos en ninguna publicación impresa antes de la fecha de presentación de la presente solicitud.

En consecuencia, en un tercer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida de fórmula:

- N-{{1-(2,4-diclorobencil)piperidin-4-il}metil}-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida, y
- N-{{1-[4-(benciloxi)bencil]piperidin-4-il}metil}-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.

### Descripción detallada de la invención

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Según una forma de realización preferida de la presente invención, los significados de R<sub>a</sub>, R<sub>a</sub>', R<sub>b</sub> e Y de la fórmula (I) anterior se describen a continuación.

Preferentemente, R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub>', iguales o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno, seleccionado entre cloro, bromo y yodo; un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sub>1</sub> y -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>.

Más preferentemente, R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub>', iguales o diferentes entre sí, son un átomo de halógeno, seleccionado entre cloro y

bromo; un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> y -C(O)OH.

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

10 Aún más preferentemente, R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub>' , iguales o diferentes entre sí, son un átomo de bromo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> y -C(O)OH.

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

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

20 Preferentemente, Y es un enlace, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Más preferentemente, Y es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

25 Aún más preferentemente, Y es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

30 Preferentemente, R<sub>b</sub> es un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene de 4 a 10 miembros, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, benciloxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -Z-C(O)OH, -Z-C(O)OR<sub>1</sub> y -Z-C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, donde Z es un enlace  $\sigma$  o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

35 Más preferentemente, R<sub>b</sub> es un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene de 5 a 6 miembros, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, nitro, -CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, benciloxi, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -Z-C(O)OH y -Z-C(O)OR<sub>1</sub>, donde Z es un enlace  $\sigma$  o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

40 Ventajosamente, dicho anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene 5 o 6 miembros, se selecciona entre fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, morfolina, pirrol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1-oxa-2,4-diazol, 2H-pirano, ciclohexilo, ciclopentilo, piperidina, piperazina.

Aún más preferentemente, R<sub>b</sub> es un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros, sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, nitro, -CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y benciloxi.

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

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

50 En una forma de realización aún más preferida, dicho anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene 5 miembros, se selecciona entre furano, tiofeno, tiazol, oxazol y 1-oxa-2,4-diazol.

Preferentemente, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo fenilo.

55 Más preferentemente, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son, independientemente, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Aún más preferentemente, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos un grupo metilo.

60 Preferentemente, dicho anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que tiene de 5 a 6 miembros, se selecciona entre el grupo que comprende fenilo, ciclohexano, ciclopentano, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, piperidina, piperazina, furano, tiofeno, pirrol, pirrolidina, imidazol, morfolina, tiazol, tiazolidina, tiadiazol, tiadiazolidina, oxazol, oxazolidina, isoxazol, isoxazolidina, pirazol.

65 Más preferentemente, dicho anillo carbocíclico es fenilo y dicho anillo heterocíclico es piridina, oxazol, imidazol y pirrol.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

65 Típicamente, las 1H-indazol-3-carboxamidas según la fórmula (I) útiles en la presente invención se administran en forma de composición farmacéutica.

Correspondientemente, otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, por lo menos, un compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente y, por lo menos, un excipiente inerte, farmacéuticamente aceptable, para su utilización en el tratamiento de un estado patológico derivado de la activación descontrolada y/o la sobreexpresión de la GSK-3 $\beta$ , seleccionado entre el grupo que comprende (i) trastornos de resistencia a la insulina, tales como la diabetes de tipo 2, el síndrome X, la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico; (ii) enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y los trastornos neurodegenerativos medulares; (iii) trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y trastornos depresivos; (iv) trastornos esquizofrénicos; (v) trastornos cancerosos, tales como cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y cáncer colorrectal, y leucemia asociada a MLL; (vi) inflamación; (vii) trastornos por abuso de sustancias; y (viii) epilepsias.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 1

	Nombre IUPAC	Estructura
1	N-({1-[2-(4-hidroxifenil)etil]-piperidin-4-il}metil)-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida	
2	5-metoxi-N-({1-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidin-4-il}metil)-1H-indazol-3-carboxamida	
3	N-({1-[2-(2,4-diclorobencil)piperidin-4-il]metil}-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida	

	Nombre IUPAC	Estructura
4	5-metoxi-N-({1-[4-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il}metil)-1H-indazol-3-carboxamida	
5	N-({1-[4-(benciloxi)bencil]piperidin-4-il}metil)-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida	
6	N-{{1-[4-(4-hidroxibencil]piperidin-4-il}metil}-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida	

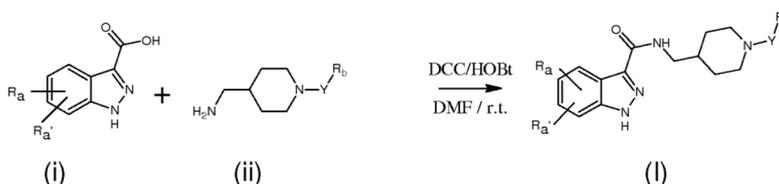
### Parte experimental

5 Espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN: patrón interno = tetrametilsilano; DMSO- $d_6$  = dimetilsulfóxido deuterado; (s) = singlete; (d) = doblete; (t) = triplete; (br) = ancho; (dd) = doble doblete; (dt) = doble triplete; (ddd) = doble doble doblete; (dtd) = doble triplete de dobletes; (m) = multiplete; J = constante de acoplamiento;  $\delta$  = desplazamiento químico (en ppm).

### Preparación de compuestos de fórmula (I)

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

#### Método A

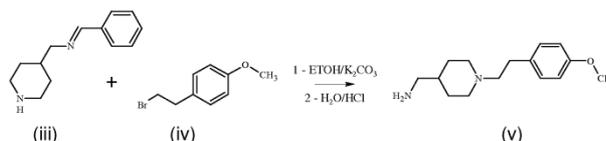


20 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 7,40 g, 54,8 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 11 g, 53,3 mmol) a una solución de un ácido 1H-indazol-3-carboxílico sustituido adecuado (compuesto i, 12 g, 49,8 mmol) en DMF (200 ml) a 0°C. Tras 1 hora, se añadió una solución de una [piperidin-4-il]metanamina sustituida en 1 adecuada (compuesto ii, 10 g, 58,1 mmol) en DMF (100 ml) a la misma temperatura. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y a continuación se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con AcOEt y el sólido se eliminó por filtración. La solución se extrajo tres veces con ácido clorhídrico (HCl) 2 N. El pH de la fase ácida se aumentó (hasta aproximadamente 13) con NaOH 5 N y la solución se extrajo tres veces con diclorometano (DCM). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro.

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

Los siguientes compuestos intermedios (a-d) se pueden utilizar como compuesto (ii) en la ruta sintética anterior:

30 a) 1-{1-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidin-4-il}-metanamina



35 A una solución agitada de N-[fenilmetiliden]-1-(piperidin-4-il)metanamina (compuesto iii; 0,158 mol; 31,9 g), preparada tal como se describe en el documento WO2004/101548 en etanol absoluto (70 ml), se le añadieron 1-(2-bromoetil)-4-metoxibenceno (compuesto iv; 0,237 mol; 32,7 g) y carbonato de potasio.

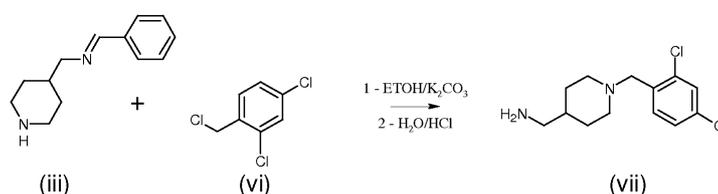
La solución se calentó a reflujo durante 8 horas, se enfrió y se concentró por evaporación del disolvente a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 3 N y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la solución ácida se lavó con diclorometano y se volvió básica. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano, que se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el producto (v) obtenido se utilizó como tal, sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,00 - 7,19 (m, 2H), 6,76 - 6,89 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,91 (d, J = 11,56 Hz, 2H), 2,55 - 2,72 (m, 4H), 2,37 - 2,47 (m, 2H), 1,90 (dt, J = 1,98, 11,56 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 11,89 Hz, 2H), 1,52 (ddd, J = 3,96, 7,27, 10,90 Hz, 1H), 1,15 (dtd, J = 3,80, 12,01, 12,14 Hz, 2H).

[M.M.+H<sup>+</sup>] teórico 249,1961; [M.M.+H<sup>+</sup>] experimental 249,1950

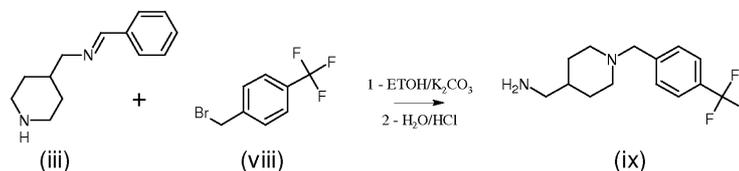
b) 1-[1-(2,4-diclorobencil)piperidin-4-il]metanamina



El compuesto intermedio (vii) se ha preparado por el mismo método descrito para la preparación del compuesto intermedio (v), utilizando 2,4-dicloro-1-(clorometil)benceno (compuesto vi) como reactivo de partida.

El producto (vii) se ha purificado por cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 9/1).

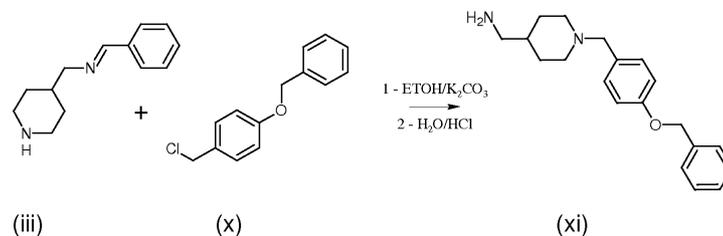
c) 1-[1-[4-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il]metanamina



El compuesto intermedio (ix) se ha preparado por el mismo método descrito para la preparación del compuesto intermedio (v), utilizando 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (compuesto viii) como reactivo de partida.

El producto (ix) se ha purificado por cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 9/1).

d) 1-[1-[4-(benciloxi)bencil]piperidin-4-il]metanamina

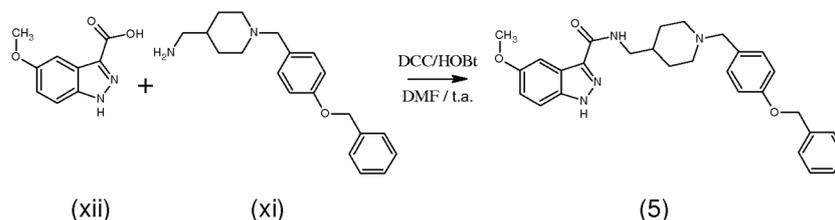


El compuesto intermedio (ix) se ha preparado por el mismo método descrito para la preparación del compuesto intermedio (v), utilizando 1-(benciloxi)-4-(clorometil)benceno (compuesto x) como reactivo de partida.

El producto (xi) obtenido se utilizó tal cual, sin ninguna purificación adicional.

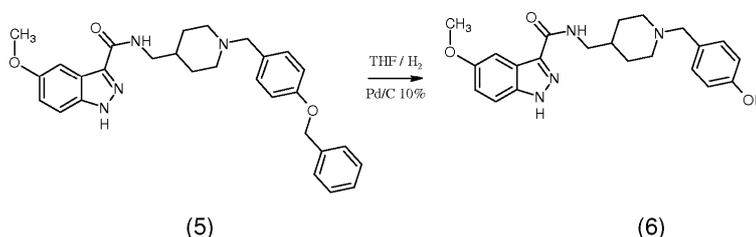
Por ejemplo, los compuestos (5) y (6) se pueden preparar según el método A, tal como se describe a continuación.

Compuesto (5):



5 El compuesto (5) se puede preparar utilizando los compuestos (xii) y (xi) como materiales de partida, siguiendo el método A descrito anteriormente.

Compuesto (6):

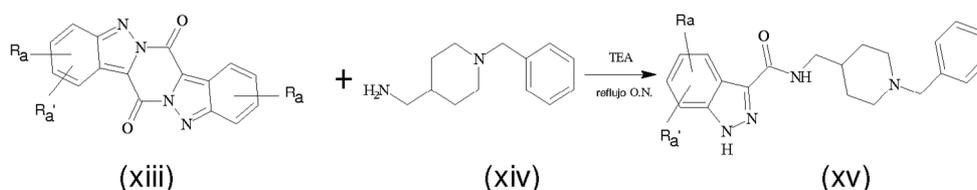


10 El compuesto (5) (0,6 mmol) se hidrogenó en un sistema de flujo continuo de microrreactor (H-Cube) utilizando CartCart Pd/C 10% como cartucho. Los parámetros esenciales del H-Cube se establecieron de la siguiente manera: temperatura 80°C; presión 1 bar; caudal 1 ml/minuto.

15 El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el compuesto (6) se purificó tal como se describe en la tabla 2.

Método B

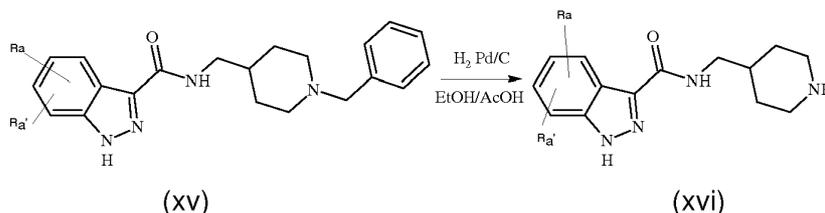
20 Primera etapa:



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

30 El producto obtenido (xv) se cristalizó adecuadamente.

35 Segunda etapa:



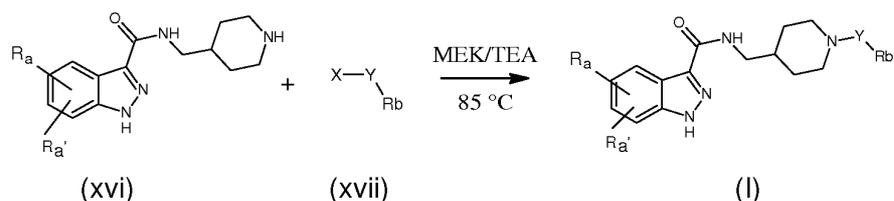
Una solución de una N-[(1-bencilpiperidin-4-il)metil]-1H-indazol-3-carboxamida adecuada (compuesto xv; 0,506 g;

1,34 mmol) en etanol absoluto (8 ml) y ácido acético glacial (0,8 ml) se hidrogenó en un sistema de flujo continuo de microrreactor (H-Cube), utilizando CartCart Pd/C 10% como cartucho. Los parámetros esenciales del H-Cube se establecieron de la siguiente manera: temperatura 80°C; presión 10 bar; caudal 1 ml/minuto.

5 Después de tres horas, la solución se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se transfirió a un embudo de separación. A continuación, la fase acuosa se lavó con acetato de etilo, se volvió básica con NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida.

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

Tercera etapa:

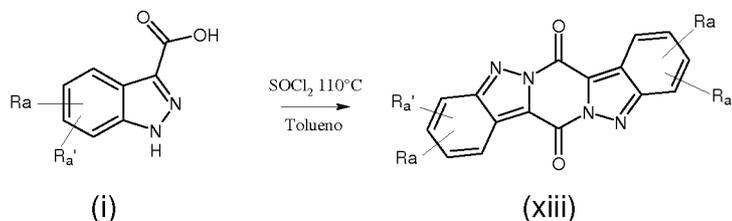


15 A una solución de compuesto (xvi) (0,75 mmol; 215 mg) en metiletilcetona (MEK; 9 ml) agitada a 85°C, se le añadieron gota a gota el compuesto halogenado adecuado (xvii; 1,05 eq) y trietilamina (TEA; 210 µl; 2 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas, a continuación se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y agua. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

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

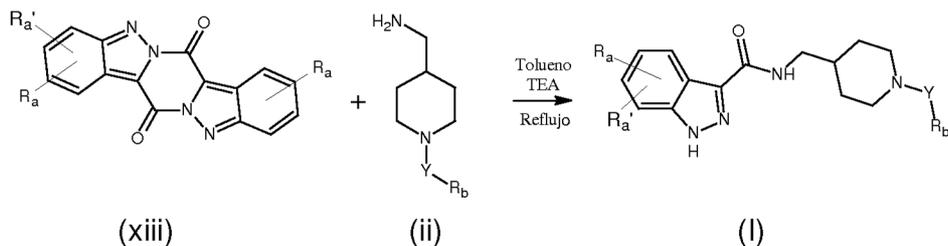
### 25 Método C

Primera etapa:



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

Segunda etapa:



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

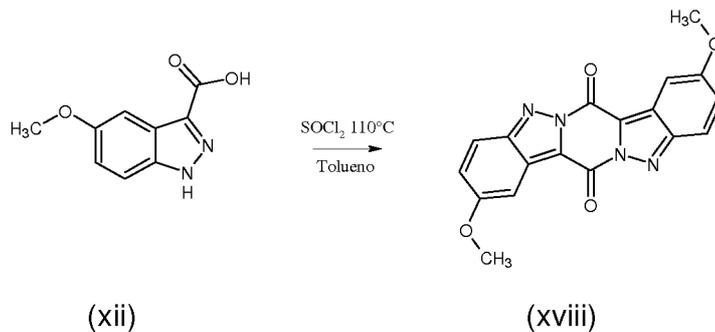
separación y la fase acuosa se separó y se basificó con NaOH 1 N.

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

5

Por ejemplo, el compuesto (3) se puede preparar según el método C, que se describe a continuación.

Compuesto (3):



10

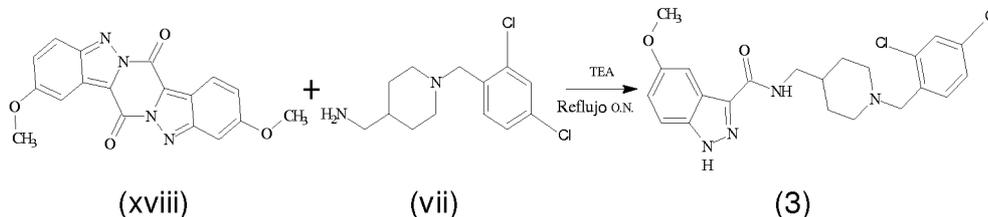
Se añadió cloruro de tionilo (SOCl<sub>2</sub>; 9,3 ml; 0,128 mol) a una suspensión de ácido 5-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico (compuesto xii; 2,36 g; 0,0123 mol) en tolueno (77 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida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

15

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CHLOROFORM-d): δ 8,53 (dd, J = 0,58, 9,17 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 1,98 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 2,48, 9,08 Hz, 2H), 3,97 (s, 6H).

20

[M.M.+H<sup>+</sup>] teórico 349,0937; [M.M.+H<sup>+</sup>] experimental 349,0922.



25

A una suspensión de compuesto (xviii) (2,13 g; 0,0061 mol) en tolueno (50 ml) se le añadió gota a gota una solución del compuesto intermedio (vii) (2,52 g; 0,012 mol), preparado tal como se describe en el método A, y trietilamina (TEA; 3,2 ml; 0,023 mol) en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas y después se filtró. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se recogió con acetato de etilo. La fase orgánica se transfirió a un embudo separado, se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua, se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

30

El compuesto (3) obtenido de este modo se cristalizó tal como se describe en la siguiente tabla 2.

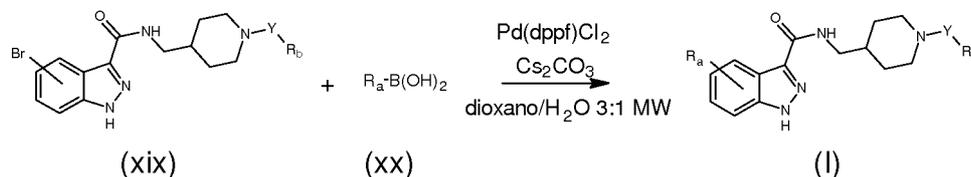
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,39 (br. s., 1H), 8,25 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,55, 8,96 Hz, 1H), 7,17 - 7,36 (m, 5H), 7,05 (dd, J = 2,47, 9,06 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 11,16 Hz, 2H), 1,89 (t, J = 10,61 Hz, 2H), 1,46 - 1,74 (m, 3H), 1,07 - 1,34 (m, 2H).

35

[M.M.+H<sup>+</sup>] teórico 379,2134; [M.M.+H<sup>+</sup>] experimental 379,2129

#### Método D

40



Una solución de producto (xix), un ácido arilborónico adecuadamente sustituido (compuesto xx), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloro-paladio (II) [Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>], carbonato de cesio en 1,4-dioxano y agua (relación 3:1) se sometió a irradiación con microondas.

El programa se estableció de la siguiente manera:

- 3'; T<sub>1</sub> = 160°C, T<sub>2</sub> = 130°C; potencia máx. 300 W
- 45'; T<sub>1</sub> = 160°C, T<sub>2</sub> = 130°C; potencia máx. 300 W
- 5'; T<sub>1</sub> = 20°C, T<sub>2</sub> = 15°C.

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

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

### Métodos de purificación

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

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

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

Caudal = 60 ml/min.

Los disolventes utilizados como eluyentes se muestran en la siguiente tabla 2.

(b) Cristalización

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

(c) Sistema de preparación LC/MS.

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

La muestra se disolvió (50 mg/ml) en DMSO/CH<sub>3</sub>CN en una proporción 1:1. La fase móvil era:

canal A = CH<sub>3</sub>CN + ácido fórmico al 0,1% (eluyente A)

canal B = H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1% (eluyente B)

caudal = 40 ml/min

gradiente = porcentajes mínimo y máximo de eluyente A alcanzados en intervalos de 15 minutos entre 2 y 20 y entre 25 y 55, respectivamente.

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

Tabla 2

Nº	Método de preparación	Método de purificación	Parámetros o disolvente utilizado para la purificación	MM experimental [M+H <sup>+</sup> ]	MM teórico [M+H <sup>+</sup> ]
1	B	(b)	CHCl <sub>3</sub>	409,2226	409,2234
2	C	(b)	EtOH abs/AcOEt	423,2402	423,2396
3	C	(b)	Hex/AcOEt	447,1357	447,1349
4	C	(a)	CHCl <sub>3</sub> /MeOH	447,2003	447,2002

N°	Método de preparación	Método de purificación	Parámetros o disolvente utilizado para la purificación	MM experimental [M+H <sup>+</sup> ]	MM teórico [M+H <sup>+</sup> ]
5	A o C	(b)	THF	485,2548	485,2547
6	A	(a)	CHCl <sub>3</sub> /MeOH	395,2083	395,2078

MM: masa monoisotópica  
 CHCl<sub>3</sub>: cloroformo  
 EtOH abs: etanol absoluto  
 AcOEt: acetato de etilo  
 Hex: hexano  
 MeOH: metanol  
 THF: tetrahidrofurano

Tabla 3

N°	Picos de <sup>1</sup> H RMN
1	DMSO-d <sub>6</sub> ; δ 13,40 (br. s., 1H), 9,07 (s, 1H), 8,26 (t, J = 6,16 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,61, 9,08 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 2,50, 9,10 Hz, 1H), 6,94 - 7,02 (m, 2H), 6,60 - 6,68 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,19 (t, J = 6,36 Hz, 2H), 2,89 (d, J = 11,30 Hz, 2H), 2,53 - 2,65 (m, 2H), 2,30 - 2,46 (m, 2H), 1,79 - 2,00 (m, 2H), 1,47 - 1,74 (m, 3H), 1,06 - 1,31 (m, 2H)
2	DMSO-d <sub>6</sub> ; δ 13,62 (br. s., 1H), 8,24 (t, J = 6,06 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,61, 8,88 Hz, 1H), 7,07 - 7,16 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 2,42, 8,88 Hz, 1H), 6,75 - 6,87 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,19 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 11,10 Hz, 2H), 2,57 - 2,74 (m, 2H), 2,34 - 2,47 (m, 2H), 1,80 - 1,98 (m, 2H), 1,46 - 1,76 (m, 3H), 1,08 - 1,30 (m, 2H)
3	DMSO-d <sub>6</sub> ; δ 13,38 (br. s., 1H), 8,28 (t, J = 6,22 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 2,38 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,20, 8,20 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 2,56, 9,15 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,21 (t, J = 6,22 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 11,34 Hz, 2H), 2,01 (t, J = 10,79 Hz, 2H), 1,48-1,78 (m, 3H), 1,07-1,35 (m, 2H)
4	DMSO-d <sub>6</sub> ; δ 13,40 (s, 1H), 8,27 (t, J = 6,10 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,01 Hz, 2H), 7,47-7,57 (m, 4H), 7,05 (dd, J = 2,44, 9,06 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,27 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 11,50 Hz, 2H), 1,94 (t, J = 10,80 Hz, 2H), 1,47-1,77 (m, 3H), 1,12-1,36 (m, 2H)
5	DMSO-d <sub>6</sub> ; δ 13,44 (br. s., 1H), 8,25 (t, J = 6,22 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 7,28-7,46 (m, 5H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 2,38, 8,96 Hz, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,18 (t, J = 6,22 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 11,34 Hz, 2H), 1,85 (t, J = 10,79 Hz, 2H), 1,45-1,71 (m, 3H), 1,00-1,32 (m, 2H)
6	DMSO-d <sub>6</sub> ; δ 13,50 (s, 1H), 9,70 (br. s., 1H), 8,35 (d, J = 17,17 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,92 Hz, 1H), 7,27 (br. s., 2H), 7,05 (dd, J = 2,31, 8,92 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,60 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,60-3,59 (m, 8H), 0,99-2,15 (m, 5H)

DMSO: dimetilsulfóxido

Los compuestos 7 a 31 se prepararon tal como se describe a continuación.

Síntesis del compuesto 7 - 2-{{4-((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino}metil}piperidin-1-il}metil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

7a) 4-((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino}metil}piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 24,3 g, 142 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 29,3 g, 142 mmol) a una solución de ácido 5-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico (30 g, 129 mmol) en DMF (400 ml) a 0°C. Tras 1 hora, se añadió una solución de [4-(aminometil)piperidin-1-il]acetato de etilo (26 g, 129 mmol) en DMF (250 ml) a la misma temperatura. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y a continuación se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con AcOEt y el sólido se eliminó por filtración. La solución se extrajo tres veces con ácido clorhídrico (HCl) 2 N. El pH de la fase ácida se aumentó (hasta aproximadamente 13) con NaOH 5 N y la solución se extrajo tres veces con diclorometano (DCM). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se filtró y se evaporó a presión reducida, obteniéndose 4-((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino}metil}piperidin-1-carboxilato de tert-butilo 7a (rendimiento del 96%).

MS: 389 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

7b) Clorhidrato de 5-metoxi-N-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida

Se añadió HCl 2 M en Et<sub>2</sub>O (1,8 l) a una solución del compuesto 7a (92,8 g, 0,24 mol) en MeOH (500 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación el sólido resultante se filtró y se secó, obteniéndose clorhidrato de 5-metoxi-N-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida 7b (61,1 g, rendimiento del

89%).

MS: 289 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

5 Finalmente, una mezcla del compuesto 7b (637 mg, 1,96 mmol) y carbonato de potasio (813 mg, 5,88 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora y a continuación se añadió gota a gota una solución de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (500 mg, 2,6 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y a continuación se enfrió, se diluyó con EtOAc y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía en columna rápida (sílice, de CHCl<sub>3</sub> a CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1), obteniéndose  
10 280 mg (rendimiento del 32%) de 2-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo 7.

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 5H), 3,21 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,89 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,13 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,78 - 1,54 (m, 3H), 1,37 - 1,14 (m, 2H)

MS: 444 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

20 Síntesis del compuesto 8 - ácido 2-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del compuesto 7 (1,85 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaOH 1 M acuoso (3,7 ml). La solución se calentó a reflujo durante la noche y a continuación el disolvente orgánico se eliminó al vacío, el residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O y el pH se ajustó a 5 mediante la adición de HCl 1 M. La mezcla se mantuvo a 4°C durante la noche y a continuación el sólido resultante se filtró, se lavó con agua fresca y se secó al vacío, obteniéndose ácido 2-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-4-carboxílico (rendimiento del 43%).  
25

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,42 (br. s., 1H), 12,91 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 2,6, 9,1 Hz, 1H), 3,87 - 3,69 (m, 5H), 3,22 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,89 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,12 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 1,81 - 1,50 (m, 3H), 1,37 - 1,11 (m, 2H)

MS: 430 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

35 Síntesis del compuesto 9 - 2-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se preparó el 2-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo 9 según el procedimiento descrito para el compuesto 7, utilizando 2-(clorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo. Rendimiento: 410 mg, 45%.  
40

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,40 (br. s., 1H), 8,80 (s, 1H), 8,26 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 3,18 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,14 - 1,93 (m, 2H), 1,74 - 1,45 (m, 3H), 1,29 - 1,10 (m, 2H)

45 MS: 428 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis del compuesto 10 - ácido 2-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico hidrato

50 Se preparó el ácido 2-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico hidrato 10 según el procedimiento descrito para el compuesto 8, a partir del compuesto 9. Rendimiento: 238 mg, 82%.

55 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,40 (s, 1H), 12,99 (br. s., 1H), 8,67 (s, 1H), 8,26 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 2,6, 9,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,18 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,05 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 1,76 - 1,44 (m, 3H), 1,33 - 1,05 (m, 2H)

MS: 414 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

60 Síntesis del compuesto 11 - 2-[[4-(((5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

11a) 4-(((5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

65 Se preparó el 4-(((5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo 11a según el procedimiento descrito para el compuesto 7, a partir de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico y

4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo. Rendimiento: 40,6 g, 87%

MS: 437 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

5 11b) Clorhidrato de 5-bromo-N-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida

Se añadió HCl 2 M en Et<sub>2</sub>O (1,8 l) a una solución del compuesto 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo 11a (0,24 mol) en MeOH (500 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, a continuación el sólido resultante se filtró y se secó, obteniéndose clorhidrato de 5-bromo-N-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida 11b (rendimiento del 76%).

MS: 337 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

15 Por último, se preparó el 2-[[4-(((5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo 11 según el procedimiento descrito para el compuesto 7, a partir de 11b y 2-(clorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo. Rendimiento: 166 mg, 16%.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,73 (br. s., 1H), 8,80 (s, 1H), 8,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,18 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,74 - 1,44 (m, 3H), 1,32 - 1,06 (m, 2H)

MS: 428 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

25 Síntesis del compuesto 12 - ácido 2-((4-(((5-(2,3-difluorofenil)-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il)metil)-1,3-oxazol-4-carboxílico hidrato

Una solución del compuesto 11 (0,44 mmol), ácido (2,3-difluorofenil)borónico (1,77 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloro-paladio (II) [Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>] (81 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (575 mg, 1,76 mmol) en 1,4-dioxano y agua (relación 3:1,8 ml) se sometió a irradiación con microondas del siguiente modo:

Período = 3'; T<sub>1</sub> = 160°C, T<sub>2</sub> = 130°C; potencia máx. 300 W  
Período = 45'; T<sub>1</sub> = 160°C, T<sub>2</sub> = 130°C; potencia máx. 300 W  
Período = 5'; T<sub>1</sub> = 20°C, T<sub>2</sub> = 15°C.

35 Tras un ciclo de irradiación con microondas, los disolventes se eliminaron por evaporación a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con una solución de metanol (20 ml), se filtró sobre Celite y se secó al vacío. El producto bruto se filtró sobre un cartucho de sílice y se lavó con cloroformo y metanol en una relación 1:1. El sólido resultante se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (canal A = CH<sub>3</sub>CN + ácido fórmico al 0,1%; canal B = H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1%; caudal = 40 ml/min; gradiente = 15% - 50% de eluyente A en 15 minutos), obteniéndose ácido 2-((4-(((5-(2,3-difluorofenil)-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il)metil)-1,3-oxazol-4-carboxílico hidrato 12 (rendimiento del 6%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,70 (s, 1H), 12,99 (br. s., 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (td, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,21 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,04 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 1,73 - 1,45 (m, 3H), 1,33 - 1,09 (m, 2H)

MS: 496 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

50 Síntesis del compuesto 13 - 4-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo

Se preparó el 4-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo 13 según el procedimiento descrito para el compuesto 7, utilizando 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo. Rendimiento: 45 mg, 11%.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,39 (s, 1H), 8,26 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 2,2, 8,8 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,98 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,45 (m, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29 - 0,96 (m, 2H)

MS: 458 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

65 Síntesis del compuesto 14 - 2-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]furan-3-carboxilato de metilo

Se preparó el 2-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]furan-3-carboxilato de metilo

14 según el procedimiento descrito para el compuesto 7, utilizando 2-(clorometil)furan-3-carboxilato de metilo. Rendimiento: 120 mg, 13%.

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 13,39 (s, 1H), 8,23 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 2,6 Hz, 1H), 7,50 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (dd,  $J$  = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 6,70 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,17 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 2,80 (d,  $J$  = 11,3 Hz, 2H), 2,10 - 1,88 (m, 2H), 1,70 - 1,42 (m, 3H), 1,31 - 1,02 (m, 2H)

MS: 427 m/z (M+H) $^+$ .

10 Síntesis del compuesto 15 - 5-([4-([[(5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil)furan-2-carboxilato de etilo

15 Se preparó el 5-([4-([[(5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil)furan-2-carboxilato de etilo 15 según el procedimiento descrito para el compuesto 7, a partir de 11b y 5-(clorometil)furan-2-carboxilato de etilo. Rendimiento: 300 mg, 62%.

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 13,73 (br. s., 1H), 8,41 (t,  $J$  = 6,04 Hz, 1H), 8,32 (dd,  $J$  = 0,73, 1,83 Hz, 1H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,45-7,56 (m, 1H), 7,21 (d,  $J$  = 3,66 Hz, 1H), 6,48 (d,  $J$  = 3,66 Hz, 1H), 4,27 (q,  $J$  = 7,32 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,19 (t,  $J$  = 6,40 Hz, 2H), 2,81 (d,  $J$  = 11,34 Hz, 2H), 1,82-2,09 (m, 2H), 1,64 (d,  $J$  = 12,44 Hz, 3H), 1,02-1,36 (m, 5H)

MS: 489 m/z (M+H) $^+$ .

25 Síntesis del compuesto 16 - ácido 5-([4-([[(5-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil)furan-2-carboxílico hidrato

30 Se preparó el ácido 5-([4-([[(5-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil)furan-2-carboxílico hidrato 16 según el procedimiento descrito para el compuesto 12, a partir del compuesto 15 y ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico, y aplicando los siguientes parámetros de HPLC preparativa para la purificación: canal A = CH<sub>3</sub>CN + ácido fórmico al 0,1%; canal B = H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1%; caudal = 40 ml/min; gradiente = 10% - 45% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento: 14 mg, 5%.

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,62 (br. s., 1H), 8,36 (t,  $J$  = 6,04 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (dd,  $J$  = 1,83, 5,12 Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J$  = 2,20, 7,32 Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J$  = 0,80, 8,80 Hz, 1H), 7,58 (dd,  $J$  = 1,80, 8,80 Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J$  = 5,12, 7,32 Hz, 1H), 6,84 (br. s., 1H), 6,31 (d,  $J$  = 2,93 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,19 (t,  $J$  = 6,22 Hz, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,82 (d,  $J$  = 10,98 Hz, 2H), 1,83-2,04 (m, 2H), 1,41-1,75 (m, 3H), 1,06-1,34 (m, 2H)

MS: 490 m/z (M+H) $^+$ .

40 Síntesis del compuesto 17 - ácido 5-([4-([[(5-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil)furan-2-carboxílico hidrato

45 Se preparó el ácido 5-([4-([[(5-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil)furan-2-carboxílico hidrato 17 según el procedimiento descrito para el compuesto 12, a partir del compuesto 15 y ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico, y aplicando los siguientes parámetros de HPLC preparativa para la purificación: canal A = CH<sub>3</sub>CN + ácido fórmico al 0,1%; canal B = H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1%; caudal = 40 ml/min; gradiente = 10% - 45% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento: 23 mg, 8%.

50  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,65 (br. s., 1H), 8,48 (d,  $J$  = 2,02 Hz, 1H), 8,39 (t,  $J$  = 6,06 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96-8,07 (m, 1H), 7,70 (d,  $J$  = 1,21 Hz, 2H), 7,03 (d,  $J$  = 3,23 Hz, 1H), 6,94 (d,  $J$  = 8,07 Hz, 1H), 6,40 (d,  $J$  = 3,23 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,21 (t,  $J$  = 6,26 Hz, 2H), 2,83 (d,  $J$  = 10,90 Hz, 2H), 1,98 (t,  $J$  = 10,90 Hz, 2H), 1,48-1,78 (m, 3H), 1,07-1,34 (m, 2H)

MS: 490 m/z (M+H) $^+$ .

55 Síntesis del compuesto 18 - ácido 5-([4-([[(5-(4-metoxifenil)-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil)furan-2-carboxílico hidrato

60 Se preparó el ácido 5-([4-([[(5-(4-metoxifenil)-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil)furan-2-carboxílico hidrato 18 según el procedimiento descrito para el compuesto 12, a partir del compuesto 15 y ácido (4-metoxifenil)borónico, y aplicando los siguientes parámetros de HPLC preparativa para la purificación: canal A = CH<sub>3</sub>CN + ácido fórmico al 0,1%; canal B = H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1%; caudal = 40 ml/min; gradiente = 15% - 50% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento: 14 mg, 5%.

65  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,55 (s, 1H), 8,27-8,41 (m, 2H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,61 (d,  $J$  = 8,88 Hz, 2H), 7,05 (d,  $J$  = 8,88 Hz, 2H), 6,96 (br. s., 1H), 6,37 (d,  $J$  = 3,23 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,20 (t,  $J$  = 6,26 Hz, 2H),

2,82 (d,  $J = 10,90$  Hz, 2H), 1,86-2,05 (m, 2H), 1,66 (d,  $J = 12,11$  Hz, 3H), 1,09-1,33 (m, 2H)

MS: 489 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

5 Síntesis del compuesto 19 - ácido 5-({4-([5-(2,3-difluorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico

10 Se preparó el ácido 5-({4-([5-(2,3-difluorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico 19 según el procedimiento descrito para el compuesto 12, a partir del compuesto 15 y ácido (2,3-difluorofenil)borónico, y aplicando los siguientes parámetros de HPLC preparativa para la purificación: canal A = CH<sub>3</sub>CN + ácido fórmico al 0,1%; canal B = H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1%: caudal = 40 ml/min; gradiente = 15% - 50% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento: 32 mg, 11%.

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,74 (br. s., 1H), 8,42 (t,  $J = 5,65$  Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,69-7,80 (m, 1H), 7,55-7,67 (m, 1H), 7,21-7,54 (m, 3H), 7,05 (d,  $J = 3,23$  Hz, 1H), 6,41 (d,  $J = 3,23$  Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,20 (t,  $J = 6,06$  Hz, 2H), 2,83 (d,  $J = 10,50$  Hz, 2H), 1,98 (t,  $J = 10,70$  Hz, 2H), 1,42-1,79 (m, 3H), 1,04-1,35 (m, 2H)

MS: 495 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

20 Síntesis del compuesto 20 - ácido 5-({4-([5-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico hidrato

25 Se preparó el ácido 5-({4-([5-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico hidrato 20 según el procedimiento descrito para el compuesto 12, a partir del compuesto 15 y ácido (2-fluorofenil)borónico, y aplicando los siguientes parámetros de HPLC preparativa para la purificación: canal A = CH<sub>3</sub>CN + ácido fórmico al 0,1%; canal B = H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1%: caudal = 40 ml/min; gradiente = 10% - 45% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento: 20 mg, 7%.

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,66 (br. s., 1H), 8,39 (t,  $J = 6,04$  Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,65-7,76 (m, 1H), 7,50-7,63 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 1H), 7,23-7,38 (m, 2H), 7,08 (d,  $J = 3,29$  Hz, 1H), 6,43 (d,  $J = 3,29$  Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,20 (t,  $J = 6,22$  Hz, 2H), 2,82 (d,  $J = 10,98$  Hz, 2H), 1,98 (t,  $J = 10,79$  Hz, 2H), 1,44-1,79 (m, 3H), 1,02-1,38 (m, 2H)

MS: 477 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

35 Síntesis del compuesto 21 - ácido 5-({4-([5-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico formiato

40 Se preparó el ácido 5-({4-([5-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico formiato 21 según el procedimiento descrito para el compuesto 12, a partir del compuesto 15 y ácido (4-metoxipiridin-3-il)borónico, y aplicando los siguientes parámetros de HPLC preparativa para la purificación: canal A = CH<sub>3</sub>CN + ácido fórmico al 0,1%; canal B = H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1%: caudal = 40 ml/min; gradiente = 2% - 40% de eluyente A en 15 minutos. Rendimiento: 40 mg, 14%.

45 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,61 (br. s., 1H), 8,47 (d,  $J = 5,85$  Hz, 1H), 8,31-8,43 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,78$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 1,46, 8,42$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 5,49$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 3,29$  Hz, 1H), 6,43 (d,  $J = 3,29$  Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,19 (t,  $J = 6,04$  Hz, 2H), 2,83 (d,  $J = 10,98$  Hz, 2H), 1,99 (t,  $J = 10,79$  Hz, 2H), 1,44-1,79 (m, 3H), 0,98-1,36 (m, 2H)

MS: 490 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

50 Síntesis del compuesto 22 - ácido 5-({4-([5-(5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico

55 Se preparó el ácido 5-({4-([5-(5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico 22 según el procedimiento descrito para el compuesto 8, a partir del compuesto 15 y utilizando EtOH como disolvente. Rendimiento: 264 mg, 98%.

60 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,78 (br. s., 1H), 8,43 (t,  $J = 5,85$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 1,21$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 2,00, 8,80$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 3,63$  Hz, 1H), 6,45 (d,  $J = 3,23$  Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,19 (t,  $J = 6,26$  Hz, 2H), 2,85 (d,  $J = 11,30$  Hz, 2H), 2,02 (t,  $J = 10,90$  Hz, 2H), 1,45-1,77 (m, 3H), 1,08-1,37 (m, 2H)

MS: 461 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

65 Síntesis del compuesto 23 - 5-({4-([5-(5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxilato de etilo

Se preparó el 5-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]furan-2-carboxilato de etilo 23 según el procedimiento descrito para el compuesto 7, a partir de 5-(clorometil)furan-2-carboxilato de etilo. Rendimiento: 290 mg, 71%.

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,37 (br. s., 1H), 8,25 (t,  $J = 6,04$  Hz, 1H), 7,42-7,60 (m, 2H), 7,21 (d,  $J = 3,29$  Hz, 1H), 6,97-7,12 (m, 1H), 6,48 (d,  $J = 3,29$  Hz, 1H), 4,26 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,18 (t,  $J = 6,22$  Hz, 2H), 2,81 (d,  $J = 11,34$  Hz, 2H), 1,87-2,05 (m, 2H), 1,46-1,73 (m, 3H), 1,28 (t,  $J = 6,95$  Hz, 3H), 1,01-1,41 (m, 2H)

10 MS: 441 m/z (M+H) $^+$ .

Síntesis del compuesto 24 - ácido 5-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]furan-2-carboxílico

15 Se preparó el ácido 5-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]furan-2-carboxílico 24 según el procedimiento descrito para el compuesto 8, a partir del compuesto 23 y utilizando EtOH como disolvente. Rendimiento: 64 mg, 84%.

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,78-14,43 (m, 1H), 8,26 (t,  $J = 6,04$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 2,56$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 9,15$  Hz, 1H), 7,04 (dd,  $J = 2,60, 9,10$  Hz, 1H), 6,91 (d,  $J = 3,29$  Hz, 1H), 6,35 (d,  $J = 3,29$  Hz, 1H), 4,04 (br. s., 1H), 3,80 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,18 (t,  $J = 6,22$  Hz, 2H), 2,83 (d,  $J = 11,34$  Hz, 2H), 1,97 (t,  $J = 10,79$  Hz, 2H), 1,47-1,73 (m, 3H), 1,04-1,33 (m, 2H)

25 MS: 413 m/z (M+H) $^+$ .

25 Síntesis del compuesto 25 - N-[(1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}piperidin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida

30 Una mezcla de compuesto 7b (8 g, 24,6 mmol) y carbonato de potasio (17 g, 123 mmol) en acetona (250 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora y a continuación se añadió gota a gota (2R,6S)-4-(2-cloroetil)-2,6-dimetilmorfolina (25,9 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y a continuación se enfrió y se filtró. El sólido resultante se secó y se purificó por HPLC preparativa (canal A = CH<sub>3</sub>CN + ácido fórmico al 0,1%; canal B = H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,1%; caudal = 40 ml/min; gradiente = 10% - 45% de eluyente A en 15 minutos), obteniéndose N-[(1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}piperidin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida 25 (rendimiento del 48,3%).

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 13,40$  (s, 1H), 8,30-8,14 (t,  $J = 6,11$  Hz, 1H), 7,58-7,53 (d,  $J = 1,98$  Hz, 1H), 7,53-7,46 (dd,  $J = 8,92, 0,66$  Hz, 1H), 7,11-6,96 (dd,  $J = 8,92, 2,31$  Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,21-3,11 (t,  $J = 6,28$  Hz, 2H), 2,92-2,77 (d,  $J = 11,23$  Hz, 2H), 2,76-2,63 (d,  $J = 10,24$  Hz, 2H), 2,44-2,26 (m, 4H), 1,97-1,77 (t,  $J = 10,90$  Hz, 2H), 1,71-1,46 (t,  $J = 10,73$  Hz, 4H), 1,27-1,07 (m, 3H), 1,06-0,94 (d,  $J = 6,28$  Hz, 6H)

LC-MS: 430,28 (MH $^+$ )

45 Síntesis del compuesto 26 - N-[(1-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propil}piperidin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida

50 Se preparó la N-[(1-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propil}piperidin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida 26 según el procedimiento descrito para el compuesto 25, utilizando (2R,6S)-4-(3-cloropropil)-2,6-dimetilmorfolina y metanol como disolvente. Rendimiento = 91 mg (59,1%)

55  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 12,12$  (s, 1H), 7,80-7,62 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1H), 7,40-7,32 (d,  $J = 9,15$ , 1H), 7,27-7,18 (t,  $J = 6,04$  Hz, 1H), 7,07-6,99 (dd,  $J = 9,15, 2,20$  Hz, 1H), 3,89-3,78 (s, 3H), 3,76-3,53 (m, 2H), 3,47-3,30 (t,  $J = 6,22$  Hz, 2H), 3,07-2,93 (m, 2H), 2,75-2,68 (d,  $J = 10,98$  Hz, 2H), 2,45-2,24 (m, 4H), 2,07-1,88 (t,  $J = 10,79$  Hz, 2H), 1,83-1,59 (m, 7H), 1,53-1,35 (m, 2H), 1,18-1,05 (d,  $J = 6,22$  Hz, 6H)

LC-MS: 444,30 (MH $^+$ )

Síntesis del compuesto 27 - 5-metoxi-N-[(1-{2-(3-metilciclohexil)etil}piperidin-4-il)metil]-1H-indazol-3-carboxamida

60 Una solución de compuesto 11b (420 mg, 1,46 mmol) en DMF (45 ml) y trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol) se agitó a 80°C durante 1 hora y después se trató con 1-(2-bromoetil)-3-metilciclohexano (300 mg, 1,46 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a la misma temperatura. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. La 5-metoxi-N-[(1-{2-(3-metilciclohexil)etil}piperidin-4-il)metil]-1H-indazol-3-carboxamida cruda 27 se purificó mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice, utilizando una mezcla 9/1 de CH<sub>3</sub>Cl/CH<sub>3</sub>OH como eluyente. Rendimiento = 45 mg (18,0%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,41 (s, 1H), 8,30-8,20 (t, J = 6,11 Hz, 1H), 7,58-7,53 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 7,53-7,47 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,08-7,02 (dd, J = 8,92, 2,32 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,23-3,13 (t, J = 6,28 Hz, 2H), 2,90-2,78 (d, J = 10,57 Hz, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,97-1,05 (m, 17H), 0,90-0,45 (m, 5H)

5 LC-MS: 413,29 (MH+)

Síntesis del compuesto 28 - ácido 4-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]piridin-2-carboxílico

10 El ácido 4-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]piridin-2-carboxílico 28 se preparó según el procedimiento descrito para el compuesto 25, utilizando 4-(clorometil)piridina-2-carboxilato de metilo como reactivo y CH<sub>3</sub>CN como disolvente. Rendimiento = 335 mg (16%).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,25 (s, 1H), 8,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 2,2, 9,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,96 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 1,75 - 1,45 (m, 3H), 1,35 - 1,16 (m, 2H)

20 Síntesis del compuesto 29 - 5-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]piridin-2-carboxilato de sodio

29a) 5-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]piridin-2-carboxilato de metilo

25 El 5-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]piridin-2-carboxilato de metilo 29a se preparó según el procedimiento descrito para el compuesto 25, utilizando 5-(clorometil)piridina-2-carboxilato de metilo como reactivo y CH<sub>3</sub>CN como disolvente, y se utilizó para la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

30 A continuación, una solución del 5-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]piridin-2-carboxilato de metilo 29a crudo (1,2 g, 2,7 mmol) en etanol (10 ml) se trató con una solución de NaOH (0,22 g, 5,5 mmol) en agua (10 ml) a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El 5-[[4-(((5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]piridin-2-carboxilato de sodio 29 se cristalizó con una mezcla de etanol/acetato de etilo (1,09 g, 91%).

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,86 (br. s., 1H), 8,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,91 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,35 - 1,07 (m, 2H)

40 Síntesis del compuesto 30 - N-({1-[(5-carbamoil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperidin-4-il}metil)-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida

La N-({1-[(5-carbamoil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperidin-4-il}metil)-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida 30 se preparó según el procedimiento descrito para el compuesto 25, utilizando 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo como reactivo y CH<sub>3</sub>CN como disolvente. Rendimiento = 80 mg (4%).

45 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,18 (br. s., 1H), 8,70 (br. s., 1H), 8,32 (br. s., 1H), 8,26 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,7, 9,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 1,8, 9,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,19 - 1,93 (m, 2H), 1,82 - 1,39 (m, 3H), 1,33 - 1,07 (m, 2H)

50 Síntesis del compuesto 31 - clorhidrato de N-({1-[2-(4-nitrofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-1H-indazol-3-carboxamida

55 Una mezcla de 7H,14H-pirazino[1,2-b:4,5-b']diindazol-7,14-diona (8,2 g, 28,5 mmol), clorhidrato de 1-{{1-[2-(4-nitrofenil)etil]piperidin-4-il}metanamina (15 g, 57 mmol) en tolueno (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido obtenido se filtró, se disolvió con HCl 2 N (100 ml) y se lavó con éter dietílico (3 x 150 ml). La fase ácida se basificó con NaOH y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). El disolvente se eliminó al vacío y a continuación el residuo se vertió en THF (30 ml) y se trató con HCl 1,25 M en MeOH. El clorhidrato de N-({1-[2-(4-nitrofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-1H-indazol-3-carboxamida crudo sólido 31 obtenido se filtró y se cristalizó a partir de EtOH.

60 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,70 (s, 1H), 10,82 (br. s., 1H), 8,55 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,30 - 8,10 (m, 3H), 7,67 - 7,52 (m, 3H), 7,41 (ddd, J = 1,2, 7,0, 8,4 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 0,8, 7,0, 8,0 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,48 - 3,15 (m, 6H), 3,04 - 2,83 (m, 2H), 1,90 (d, J = 11,5 Hz, 3H), 1,75 - 1,50 (m, 2H)

65 En la siguiente tabla 1A se presentan el nombre químico y la estructura de los compuestos 7-31 descritos anteriormente.

TABLA 1A

	Nombre IUPAC	Estructura
7	2-[[4-[[[(5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo	
8	Ácido 2-[[4-[[[(5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-4-carboxílico	
9	2-[[4-[[[(5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo	
10	Ácido 2-[[4-[[[(5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico hidrato	
11	2-[[4-[[[(5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo	
12	Ácido 2-[[4-[[[(2,3-difluorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico hidrato	
13	4-[[4-[[[(5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo	
14	2-[[4-[[[(5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]furan-3-carboxilato de metilo	
15	5-[[4-[[[(5-bromo-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]furan-2-carboxilato de etilo	
16	Ácido 5-[[4-[[[(5-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]furan-2-carboxílico hidrato	

	Nombre IUPAC	Estructura
17	Ácido 5-({4-([5-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico hidrato	
18	Ácido 5-({4-([5-(4-metoxifenil)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico hidrato	
19	Ácido 5-({4-([5-(2,3-difluorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico	
20	Ácido 5-({4-([5-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico hidrato	
21	Ácido 5-({4-([5-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico formiato	
22	Ácido 5-({4-([5-(5-bromo-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico	
23	5-({4-([5-(5-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxilato de etilo	
24	Ácido 5-({4-([5-(5-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)metil}piperidin-1-il)metil}furan-2-carboxílico	
25	N-[(1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}piperidin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida	
26	N-[(1-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propil}piperidin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida	

	Nombre IUPAC	Estructura
27	5-metoxi-N-({1-[2-(3-metilciclohexil)etil]piperidin-4-il}metil)-1H-indazol-3-carboxamida	
28	Ácido 4-{{4-({(5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino}metil)piperidin-1-il}metil}piridin-2-carboxílico	
29	5-{{4-({(5-metoxi-1H-indazol-3-il)carbonil)amino}metil)piperidin-1-il}metil}piridin-2-carboxilato de sodio	
30	N-({1-[(5-carbamoil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperidin-4-il}metil)-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida	
31	Clorhidrato de N-({1-[2-(4-nitrofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-1H-indazol-3-carboxamida	

### Propiedades farmacológicas

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

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

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

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

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

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

25 En un segundo ensayo, los mismos compuestos se ensayaron a cinco concentraciones comprendidas entre 100 μM y 10 nM, con diluciones en un factor de diez y por duplicado. Los compuestos 1 a 7, 9, 11 y 13 a 26 se sometieron a pruebas utilizando el mismo primer ensayo, los compuestos 8, 10, 12 y 27 a 31 se sometieron a pruebas en otro ensayo basado en la unión y el desplazamiento del andamiaje de inhibidor de cinasa competitivo de ATP marcado con AlexaFluor® 647, utilizando el paquete de ensayo Eu Kinase con tecnología LanthaScreen™ TR-FRET, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Life Technologies, Italia). Los resultados de los dos ensayos son comparables.

30 Los valores de IC<sub>50</sub> (concentración que produce la mitad de la inhibición máxima de la actividad específica de control), indicados en la tabla 4, se determinaron por análisis de regresión no lineal de las curvas de inhibición generadas con valores de replicados medios aplicando ajuste de curvas por ecuación de Hill.

Tabla 4

Compuesto n°:	% de inhibición [10 µM]	IC <sub>50</sub> [µM]
1	94	0,35
2	91	0,56
3		0,31
4		0,64
5		0,35
6		0,40
7		0,13
8		0,17
9		0,21
10		0,31
11		0,36
12		0,01
13		0,95
14		0,23
15		0,26
16		0,36
17		0,02
18		0,30
19		0,01
20		0,02
21		0,01
22		0,21
23		0,33
24		0,40
25		1,40
26		2,10
27		0,31
28		0,45
29		0,32
30		0,31
31		7,20

5 Los resultados pusieron de manifiesto que los compuestos 1 y 2, según la presente invención, tenían una buena actividad inhibidora en este ensayo: para 10 µM, el % de inhibición es superior al 90% y la IC<sub>50</sub> se obtiene con menos de 0,60 µM de cada compuesto.

10 La mayoría de los compuestos 3 a 31 según la presente invención mostraron un valor de IC<sub>50</sub> inferior a 1,00 µM. Algunos mostraron un valor de IC<sub>50</sub> en la concentración más baja del ensayo (10 nM). Los valores de IC<sub>50</sub> mayores de 1,00 µM obtenidos con los compuestos 25, 26 y 31 siguen siendo aceptables.

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

15 (a) El compuesto 1 se sometió a pruebas frente a un panel de 60 cinasas a fin de evaluar su selectividad. Los ensayos se eligieron teniendo en cuenta la diversidad de familias de ensayo.

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

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

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

El compuesto 1 se sometió a pruebas a 10 µM por duplicado.

30 Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición de la actividad específica de control obtenida en presencia del compuesto de prueba 1 y se recogen en la siguiente tabla 5.

ES 2 564 033 T3

Tabla 5

Familia de cinasas	Subfamilia de cinasas	Ensayo	% de inhibición de los valores de control para el compuesto 1
Proteína tirosina cinasas	RTK	Cinasa c-met (h)	0
	RTK	Cinasa EphA4 (h)	0
	RTK	Cinasa EphB2 (h)	0
	RTK	Cinasa EphB4 (h)	0
	RTK	Cinasa FGFR1 (h)	6
	RTK	Cinasa FGFR4 (h)	2
	RTK	Cinasa IGF1R (h)	5
	RTK	IRK (h) (InsR)	18
	RTK	Cinasa Ret (h)	1
	RTK	TRKA (h)	10
	CTK	Cinasa Abl (h)	0
	CTK	JAK1 (h)	0
	CTK	JAK2 (h)	0
	CTK	Cinasa Fyn (h)	13
	CTK	Cinasa Src (h)	0
Proteína serina/treonina cinasas	CMGC	GSK3beta (h)	92
	CMGC	DYRK1a (h)	63
	CMGC	Cinasa PCTAIRE1 (h)	87
	CMGC	CDC2/CDK1 (h) (cicB)	31
	CMGC	CDK2 (h) (cicA)	27
	CMGC	CDK5 /p35 (h)	30
	CMGC	ERK1 (h)	35
	CMGC	ERK2 (h) (P42mapk)	33
	CMGC	Cinasa p38alpha (h)	0
	CMGC	Cinasa p38gamma (h)	2
	CMGC	Cinasa p38delta (h)	12
	CaMK	CHK1 (h)	12
	CaMK	AMPKalpha	13
	CaMK	CaMK4 (h)	14
	CaMK	DAPK1 (h)	10
	CaMK	DCAMKL1 (h)	4
	CaMK	Cinasa Pim2 (h)	4
	CaMK	MAPKAPK2 (h)	0
	CaMK	MNK2 (h)	1
	CaMK	PhKgamma 2 (h)	6
	CaMK	Cinasa Pim1 (h)	2
	CaMK	smMLCK (h) (MYLK)	0
	AGC	GRK3 /BARK2 (h) (ADRBK2)	8
	AGC	Akt1/PKBalpha (h)	7
	AGC	MSK1 (h)	8
	AGC	PDK1 (h)	8
	AGC	RSK2 (h)	3
	AGC	PKA (h)	0
	AGC	PKCalpha (h)	8
	AGC	PKCbeta 1 (h)	9
	AGC	PKCgamma (h)	0
	CK1	CK1alpha (h)	15
	STE	PAK1 (h)	4
	STE	HGK (h) (MAP4K4)	17
	STE	MEK1/MAP2K1 (h)	25
STE	TAOK2 (TA01) (h)	41	
TKL	DLK1 (h) (MAP3K12)	10	
TKL	IRAK4 (h)	0	
Otras cinasas	-	IKKalpha (h)	0
	-	IKKepsilon (h) (IKBKE)	4
	-	Cinasa MYT <sub>1</sub> (h)	1
	-	NEK1 (h)	1
	-	NEK7 (h)	9
	-	Cinasa AurA/Aur2 (h)	1

ES 2 564 033 T3

Familia de cinasas	Subfamilia de cinasas	Ensayo	% de inhibición de los valores de control para el compuesto 1
	-	Cinasa AurB/Aur1 (h)	11
Cinasas atípicas	-	Cinasa mTOR (h) (FRAP1)	0

El compuesto 1 también se sometió a ensayo para determinar los valores de IC<sub>50</sub> para tres cinasas diferentes (PCTAIRE1, DYRK1A y CDK2) en comparación con GSK3β. El ensayo se llevó a cabo con el mismo método descrito anteriormente en la prueba I, segundo ensayo. Los resultados se recogen en la siguiente tabla 5A.

5

TABLA 5A

Compuesto	IC <sub>50</sub> [μM] Gsk3β	IC <sub>50</sub> [μM] PCTAIRE1	IC <sub>50</sub> [μM] DYRK1a	IC <sub>50</sub> [μM] CDK2
1	0,35	1,50	2,90	36,0

10

Los resultados confirmaron que el compuesto 1 tenía una actividad inhibitora sobre la GSK-3β y una mayor afinidad por la GSK-3β en comparación con las otras cinasas, y mostró un buen perfil de selectividad. De hecho, los valores de IC<sub>50</sub> de la tabla 5a pusieron de manifiesto una selectividad del compuesto 1 por la GSK3β mejor que por las cinasas PCTAIRE1, DYRK1A y CDK2.

15

(b) Los compuestos 7, 12, 21 y 24 se sometieron a pruebas con respecto al mismo panel de 60 cinasas, en las mismas condiciones descritas anteriormente para el compuesto 1.

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

20

TABLA 6

Familia de cinasas	Subfamilia de cinasas	Ensayo	Compuesto 7	Compuesto 12	Compuesto 21	Compuesto 24
Proteína tirosina cinasas	Cinasa RTK c-met (h)	--	--	--	0	2
	RTK	Cinasa EphA4 (h)	--	--	2	0
	RTK	Cinasa EphB2 (h)	--	--	2	0
	RTK	Cinasa EphB4 (h)	--	--	3	0
	RTK	Cinasa FGFR1 (h)	--	--	13	0
	RTK	Cinasa FGFR4 (h)	--	--	0	4
	RTK	Cinasa IGF1R (h)	--	--	0	0
	RTK	IRK (h) (InsR)	0	0	0	3
	RTK	Cinasa Ret (h)	--	--	0	0
	RTK	TRKA (h)	1	5	4	1
	CTK	Cinasa Abl (h)	--	--	0	0
	CTK	JAK1 (h)	--	--	10	1
	CTK	JAK2 (h)	--	--	2	0
	CTK	Cinasa Fyn (h)	--	--	10	3
CTK	Cinasa Src (h)	9	15	0	0	
Proteína serina/treonina cinasas	CMGC	GSK3beta (h)	96	100	96	94
	CMGC	DYRK1a (h)	88	99	99	59
	CMGC	Cinasa PCTAIRE1 (h)	2	42	94	1
	CMGC	CDC2/CDK1 (h) (cicB)	6	77	99	10
	CMGC	CDK2 (h) (cicA)	48	96	100	36
	CMGC	CDK5 /p35 (h)	21	87	98	16
	CMGC	ERK1 (h)	31	85	81	22
	CMGC	ERK2 (h) (P42mapk)	33	91	89	35
	CMGC	Cinasa p38alpha (h)	--	--	1	0
	CMGC	Cinasa p38gamma (h)	--	--	--	--
	CMGC	Cinasa p38delta (h)	--	--	35	4
	CaMK	CHK1 (h)	--	--	1	0
	CaMK	AMPKalpha	--	--	70	21
	CaMK	CaMK4 (h)	--	--	13	11
	CaMK	DAPK1 (h)	--	--	5	15
	CaMK	DCAMKL1 (h)	--	--	0	0
	CaMK	Cinasa Pim2 (h)	--	--	5	3
	CaMK	MAPKAPK2 (h)	--	--	0	0

ES 2 564 033 T3

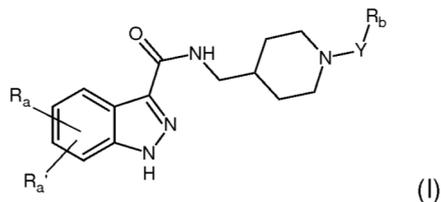
Familia de cinasas	Subfamilia de cinasas	Ensayo	Compuesto 7	Compuesto 12	Compuesto 21	Compuesto 24
	CaMK	MNK2 (h)	--	--	6	0
	CaMK	PhKgamma 2 (h)	--	--	0	0
	CaMK	Cinasa Pim1 (h)	--	--	10	2
	CaMK	smMLCK (h) (MYLK)	26	36	--	--
	AGC	GRK3 /BARK2 (h) (ADRBK2)	--	--	4	0
	AGC	Akt1/PKBalpha (h)	--	--	0	0
	AGC	MSK1 (h)	--	--	--	--
	AGC	PDK1 (h)	--	--	0	0
	AGC	RSK2 (h)	--	--	20	1
	AGC	PKA (h)	--	--	3	0
	AGC	PKCalpha (h)	--	--	20	0
	AGC	PKCbeta 1 (h)	--	--	0	0
	AGC	PKCgamma (h)	--	--	0	0
	CK1	CK1alpha (h)	--	--	2	0
	STE	PAK1 (h)	--	--	4	1
	STE	HGK (h) (MAP4K4)	21	98	99	19
	STE	MEK1/MAP2K1 (h)	27	86	--	--
	STE	TAOK2 (TAO1) (h)	16	81	54	8
	TKL	DLK1 (h) (MAP3K12)	--	--	46	0
	TKL	IRAK4 (h)	--	--	18	1
Otras cinasas	-	IKKalpha (h)	--	--	5	2
	-	IKKepsilon (h) (IKBKE)	--	--	21	0
	-	Cinasa MYT <sub>1</sub> (h)	--	--	0	0
	-	NEK1 (h)	0	30	--	--
	-	NEK7 (h)	--	--	5	3
	-	Cinasa AurA/Aur2 (h)	--	--	30	4
	-	Cinasa AurB/Aur1 (h)	--	--	10	0
Cinasas atípicas	-	Cinasa mTOR (h) (FRAP1)	--	--	--	--

Los resultados confirmaron que también los compuestos 7 y 24 tenían una actividad inhibitora de la GSK-3 $\beta$  y una mayor afinidad por la GSK-3 $\beta$  en comparación con todas las demás cinasas, y mostraron un buen perfil de selectividad, así como que los compuestos 12 y 21 tenían una actividad inhibitora de la GSK-3 $\beta$  y una buena afinidad por la GSK-3 $\beta$  en comparación con la mayoría de las demás cinasas de la misma familia y las cinasas de familias diferentes.

5

## REIVINDICACIONES

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



5

en la que

10

R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub>', iguales o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que presenta de 3 a 12 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sub>1</sub> y -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

15

Y es un enlace, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

20

R<sub>b</sub> es un anillo carbocíclico o heterocíclico, alifático o aromático, que presenta de 3 a 12 miembros, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, benciloxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -Z-C(O)OH, -Z-C(O)OR<sub>1</sub> y -Z-C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, en la que Z es un enlace σ o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

25

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo fenilo;

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

30

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

35

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

40

3. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 1, en la que dichas enfermedades neurodegenerativas se seleccionan de entre el grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y los trastornos neurodegenerativos medulares.

45

4. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 3, en la que dichos trastornos neurodegenerativos medulares se seleccionan de entre el grupo que consiste en esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, atrofia muscular espinal y neurodegeneración debida a lesión de la médula espinal.

50

5. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 1, en la que dichos trastornos del estado de ánimo se seleccionan de entre el grupo que consiste en trastornos bipolares y trastornos depresivos.

55

6. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 5, en la que dichos trastornos bipolares se seleccionan de entre el grupo que consiste en bipolar I, bipolar II, ciclotimia y trastorno bipolar no especificado (BD-NOS).

7. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 5, en la que dichos trastornos depresivos se seleccionan de entre el grupo que consiste en trastorno depresivo mayor (MDD), depresión atípica (AD), depresión melancólica, depresión mayor psicótica (PMD), depresión catatónica, depresión posparto (PPD), trastorno afectivo estacional (SAD), distimia y trastorno depresivo no especificado (DD-NOS).

8. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 1, en la que dichos trastornos por abuso de sustancias se seleccionan de entre el grupo de los trastornos por abuso debidos a los psicoestimulantes.

5 9. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 1, en la que dichos trastornos esquizofrénicos se seleccionan de entre el grupo que consiste en esquizofrenia de tipo paranoide, esquizofrenia de tipo desorganizado, esquizofrenia de tipo catatónico, esquizofrenia de tipo simple, esquizofrenia de tipo residual y esquizofrenia de tipo indiferenciado.

10 10. 1H-indazol-3-carboxamida para la utilización según la reivindicación 1, en la que dichos trastornos cancerosos se seleccionan de entre el grupo que consiste en cáncer de próstata, pancreático, ovárico y colorrectal, y leucemia asociada a MLL.

15 11. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, una sal del mismo con un ácido o una base orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, o un profármaco éster del mismo, y por lo menos un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable, para la utilización en el tratamiento de un estado patológico que se origina a partir de la activación descontrolada y/o la sobreexpresión de la GSK-3 $\beta$ , seleccionado de entre el grupo que consiste en (i) trastornos de resistencia a la insulina, tales como la diabetes de tipo 2, el síndrome X, la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico; (ii) enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y los trastornos neurodegenerativos medulares; (iii) trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y trastornos depresivos; (iv) trastornos esquizofrénicos; (v) trastornos cancerosos, tales como cáncer de próstata, pancreático, ovárico y colorrectal, y leucemia asociada a MLL; (vi) inflamación; (vii) trastornos por abuso de sustancias; y (viii) epilepsias.

20 12. Compuestos de 1H-indazol-3-carboxamida de fórmula:

- 25
- N-{{1-(2,4-diclorobencil)piperidin-4-il}metil}-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida, y
  - N-{{1-[4-(benciloxi)bencil]piperidin-4-il}metil}-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.