(11) Número de Publicação: **PT 2556074 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 487/04 (2015.01) ***A61K 31/4985*** (2015.01)
A61K 31/5517 (2015.01) ***A61P 1/00*** (2015.01)
A61P 7/02 (2015.01) ***A61P 9/12*** (2015.01)
A61P 25/06 (2015.01) ***A61P 25/18*** (2015.01)
A61P 25/22 (2015.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2011.03.04**

(30) Prioridade(s): **2010.04.08 EP 10159346**

(43) Data de publicação do pedido: **2013.02.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.01.21**
044/2015

(73) Titular(es):
AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO - A.C.R.A.F. - S.P.A.
VIALE AMELIA, 70 00181 ROMA **IT**

(72) Inventor(es):
MARIA ALESSANDRA ALISI **IT**
NICOLA CAZZOLLA **IT**
GUIDO FURLOTTI **IT**
BEATRICE GARRONE **IT**
GABRIELE MAGARO' **IT**

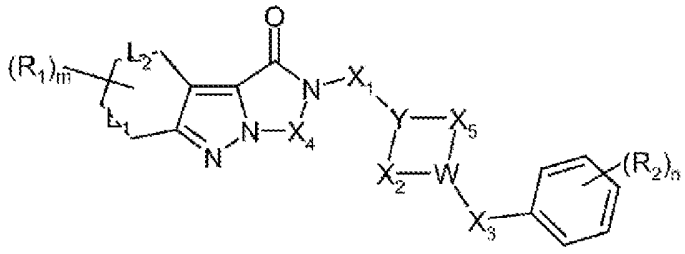
(74) Mandatário:
NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO
RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSTO DE INDAZOLE TRICÍCLICO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O MESMO**

(57) Resumo:
COMPOSTO DE INDAZOLE TRICÍCLICO E SEUS SAIS DE ADIÇÃO DE ÁCIDO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, SUA UTILIZAÇÃO, MÉTODO E INTERMEDIÁRIOS PARA PREPARÁ-LOS, E UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO-OS. O COMPOSTO DE INDAZOLE TRICÍCLICO TEM A SEGUINTE FÓRMULA GERAL (I): EM QUE R1, R2, L1, L2, X1, X2, X3, X4, X5, Y, W, M E N TÊM OS SIGNIFICADOS ESPECIFICADOS NA DESCRIÇÃO.

RESUMO

"COMPOSTO DE INDAZOLE TRICÍCLICO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O MESMO"



(I)

Composto de indazole tricíclico e seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sua utilização, método e intermediários para prepará-los, e uma composição farmacêutica contendo-os. O composto de indazole tricíclico tem a seguinte Fórmula geral (I): em que R_1, R_2, L_1, L_2, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Y, W, m e n têm os significados especificados na descrição.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTO DE INDAZOLE TRICÍCLICO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O MESMO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos de indazole tricíclicos, um método e intermediários para a sua preparação, a uma composição farmacêutica contendo-o e à sua utilização.

Em particular, a presente invenção refere-se a novos compostos de indazole tricíclicos possuindo afinidade seletiva para os recetores 5-HT_{2A}, úteis no tratamento de algumas patologias que envolvem os recetores 5-HT_{2A}, por exemplo, alguns distúrbios do sistema nervoso central, bem como distúrbios dos músculos lisos quer do sistema gastrointestinal quer do sistema cardiovascular. A atividade sobre os referidos recetores é também útil na regulação da pressão intraocular e, como consequência, no tratamento de glaucoma.

ESTADO DA TÉCNICA

O recetor de serotonina 2A (5-HT_{2A}) é um recetor acoplado à proteína G, presente em muitas espécies e amplamente distribuído no corpo humano. O processo de transmissão do sinal resultante da ativação do recetor não é completamente claro. Sabe-se que a ativação deste recetor, através da proteína G acoplada ao mesmo, leva à ativação de várias enzimas tais como a fosfolípase C (com a consequente hidrólise do difosfato de fosfatidilinositol e produção de trifosfato de inositol) ou fosfolípase A2 (a qual leva à

libertação de ácido araquidónico). Além do mais, a resposta do recetor leva a um fluxo de iões de cálcio (Ca^{2+}) para a célula e à ativação de proteínas funcionais tais como a proteína-cinase C. O recetor está presente no sistema nervoso central, nas células dos músculos lisos vascular e gastrointestinal e nas plaquetas.

A publicação internacional de patente WO2008061688 descreve compostos de 2-alquil-indazole que têm atividade seletiva nos recetores 5-HT_2 e, no que diz respeito aos vários subtipos de recetores, compostos que têm afinidade preferencial para os recetores 5-HT_{2A} em comparação com os recetores 5-HT_{2C}.

São conhecidos outros compostos que têm afinidade preferencial para o recetor 5-HT_{2A}, tais como, por exemplo, o pimavanserin (ACP-103) que se encontra em ensaios clínicos de fase III para o tratamento da psicose da doença de Parkinson, e o eplivanserin (SR46349) e o volinanserin (M100907), que se encontram ambos em ensaios clínicos de fase III para a insónia.

O recetor 5-HT_{2A} está envolvido nalguns distúrbios do sistema nervoso central, tais como, por exemplo, distúrbios do sono (Popa D. et al., J Neurosci. 2005; 25(49): 11231-11238), esquizofrenia (Kapur S et al., Am J Psychiatry. 1996; 153: 466-476) e ansiedade (Van Oekelen D et al., Life Sci. 2003; 72(22): 2429-2449) bem como em distúrbios dos músculos lisos quer do sistema gastrointestinal (Briejer MR et al., Neurogastroenterol Motil. 1997; 9(4): 231-237) quer do sistema cardiovascular (Nagatomo T et al.; Pharmacol Ther.2004; 104(1): 59-81).

Além do mais, os compostos que têm afinidade seletiva para o recetor 5-HT_{2A} podem ser eficazes na regulação da pressão

intraocular e, como consequência, no tratamento de patologias tais como o glaucoma (Jesse A. May et al., J Pharmacol Exp Ther. 2003; 306(1): 301-309).

A publicação internacional de patente WO2006050803 divulga compostos de indazole bi- ou tricíclicos e seus sais, para combater seletivamente plantas prejudiciais em culturas de plantas úteis ou para regular o crescimento de plantas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Agora, surpreendentemente, a Requerente inventou novos compostos de indazolamida tricíclicos que têm afinidade seletiva para o recetor 5-HT_{2A}.

Além disso, a Requerente determinou que os novos compostos de indazolamida tricíclicos têm uma afinidade seletiva muito menor para os recetores 5-HT_{2C} em comparação com os recetores 5-HT_{2A}.

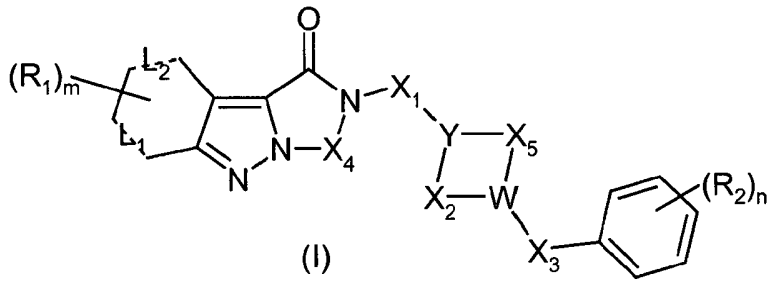
Esta atividade biológica difere acentuadamente da dos compostos de indazole tricíclicos conhecidos, por exemplo daquela descrita na publicação internacional de patente WO 2006050803 supramencionada.

Além do mais, os compostos da presente invenção têm uma estrutura que é manifestamente diferente daquela dos compostos conhecidos com afinidade preferencial para o recetor 5-HT_{2A}.

Os novos compostos de indazole tricíclicos da presente invenção podem ser úteis no tratamento de algumas patologias que envolvem o recetor 5-HT_{2A}, por exemplo alguns distúrbios do sistema nervoso central tais como

distúrbios do sono, esquizofrenia e ansiedade, bem como distúrbios dos músculos lisos quer do sistema gastrointestinal, tais como síndrome do intestino irritável (IBS), obstipação intestinal crónica, diarreia e dispepsia funcional quer do sistema cardiovascular, tais como hipertensão, isquemia do miocárdio, isquemia cerebral, enxaqueca, trombose e agregação de plaquetas. A atividade no referido recetor é também útil na regulação da pressão intraocular e, como consequência, no tratamento de glaucoma.

Por conseguinte, um primeiro aspeto da presente invenção refere-se a um composto de indazole tricíclico de fórmula geral (I):



(I)

em que

Y é CH ou N;
W é CH ou N;
na condição de que pelo menos um de Y e W seja um átomo de azoto;
X_1 e X_3 podem ser independentemente uma ligação σ, uma cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, um grupo carbonilo, uma cadeia alcanoílo bivalente do tipo $-CO-(CH_2)_{1-4}-$ ou $-(CH_2)_{1-4}-CO-$, em que os átomos de hidrogénio das referidas cadeias alquilo e alcanoílo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de

halogéneo, um ou mais grupos alquiloC_{1-3}, um ou mais grupos alcoxiloC_{1-3};
X_4 pode ser uma cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, um grupo carbonilo, uma cadeia alcanoílo bivalente do tipo $-CO-(CH_2)_{1-4}-$ ou $-(CH_2)_{1-4}-CO-$, em que os átomos de hidrogénio das referidas cadeias alquilo e alcanoílo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, um ou mais grupos alquiloC_{1-3}, um ou mais grupos alcoxiloC_{1-3};
X_2 e X_5 podem ser independentemente uma ligação σ ou uma cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 4 átomos de carbono, em que os átomos de hidrogénio da referida cadeia alquilo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, um ou mais grupos alquiloC_{1-3}, um ou mais grupos alcoxiloC_{1-3}; e pelo menos um de X_2 e X_5 é diferente de uma ligação σ
L_1 e L_2 podem ser independentemente uma ligação σ ou uma ligação π;
R_1 pode ser independentemente H, OH, halogéneo, CN, alquiloC_{1-3}, alcoxiloC_{1-3}, NR^iR^{ii}, NO_2, CF_3, $CONR^{iii}R^{iv}$, SO_2R^v, OCF_3, $N(R^{vi})SO_2R^{vii}$, $C(NR^{viii})N(R^{ix}R^x)$, $N(R^{xi})C(O)R^{xii}$;
R_2 pode ser independentemente H, OH, halogéneo, CN, alquiloC_{1-3}, alcoxiloC_{1-3}, hidroxialquiloC_{1-3}, aminoalquiloC_{1-3}, NR^iR^{ii}, NO_2, CF_3, $CONR^{iii}R^{iv}$, SO_2R^v, OCF_3, $N(R^{vi})SO_2R^{vii}$, $C(NR^{viii})N(R^{ix}R^x)$, $N(R^{xi})C(O)R^{xii}$;
m e n podem ser independentemente desde 1 a 3;
R^i, R^{ii}, R^{iii}, R^{iv}, R^v, R^{vi}, R^{vii}, R^{viii}, R^{ix}, R^x, R^{xi}, R^{xii} podem ser independentemente H ou alquiloC_{1-3};
e seus sais de adição com ácidos orgânicos e inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis.

Os exemplos típicos de ácidos farmaceuticamente aceitáveis são: oxálico, maleico, metanossulfónico, para-toluenossulfónico, succínico, cítrico, tartárico, láctico, clorídrico, fosfórico e sulfúrico.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, X_1 pode ser um grupo carbonilo, uma cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 3 átomos de carbono, uma cadeia alcanoílo bivalente do tipo $-CO-(CH_2)_{1-3}-$ ou $-(CH_2)_{1-3}-CO-$, em que os átomos de hidrogénio das referidas cadeias alquilo e alcanoílo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, ou um ou mais grupos alquiloC_{1-3}.

De acordo com uma forma de realização ainda mais preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, X_1 pode ser $-CO-$, $-CH_2-$ ou $-(CH_2)_3-$.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, X_3 pode ser uma ligação σ, uma cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 3 átomos de carbono, uma cadeia alcanoílo bivalente do tipo $-CO-(CH_2)_{1-2}-$, em que os átomos de hidrogénio das referidas cadeias alquilo e alcanoílo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, ou um ou mais grupos alquiloC_{1-3}.

De acordo com uma forma de realização ainda mais preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, X_3 pode ser uma ligação σ, $-(CH_2)_2-$, $-CO-CH_2-$ ou $-CH_2CF_2-$.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, X_4 pode ser uma cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 3 átomos de carbono, uma cadeia alcanoílo bivalente do tipo $-CO-(CH_2)_{1-2}-$ ou $-(CH_2)_{1-2}-CO$, em que os átomos de hidrogénio das referidas cadeias alquilo e alcanoílo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, ou um ou mais grupos alquiloC_{1-3}.

De acordo com uma forma de realização ainda mais preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, X_4 pode ser $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$; $-CH_2-CO-$ ou $-CO-CH_2-$.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, X_2 e X_5 podem ser uma cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 3 átomos de carbono, em que os átomos de hidrogénio das referidas cadeias alquilo e alcanoílo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, ou um ou mais grupos alquiloC$_{1-3}$.

De acordo com uma forma de realização ainda mais preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, X_2 pode ser $-(CH_2)_2-$ ou$-(CH_2)_3-$, e X_5 pode ser $-CH_2-$ ou $-(CH_2)_2-$.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, L_1 e L_2 podem ser ambos uma ligação σ ou ambos uma ligação π.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, R_1 pode ser independentemente H, OH, F, Cl, CN, grupo alquiloC$_{1-3}$, grupo alcoxiloC$_{1-3}$, grupo NR^iR^{ii}, NO_2, CF_3, grupo $CONR^{iii}R^{iv}$, SO_2R^v e OCF_3.

De acordo com uma forma de realização ainda mais preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, R_1 pode ser independentemente H, OH, F, CN, CF_3 e $CONH_2$.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, R_2 pode ser independentemente H, OH, F, Cl, CN, alquiloC$_{1-3}$,

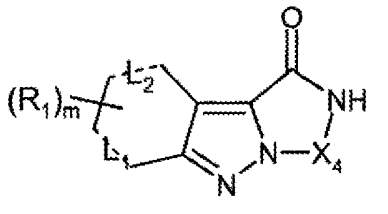
alcoxiloC$_{1-3}$, hidroxialquiloC$_{1-3}$, aminoalquiloC$_{1-3}$, NR^iR^{ii}, NO_2, CF_3, $CONR^{iii}R^{iv}$, SO_2R^v, OCF_3.

De acordo com uma forma de realização ainda mais preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, R_2 pode ser independentemente H, OH, F, CH_2OH, CH_2NH_2, $CONH_2$;

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, m é 1 e n pode ser 1 ou 2.

Um segundo aspeto da presente invenção refere-se a um método de preparação de (i) um composto de indazole tricíclico de fórmula geral (I) e, opcionalmente (ii) um seu sal de adição de ácido com ácidos inorgânicos e orgânicos farmaceuticamente aceitáveis.

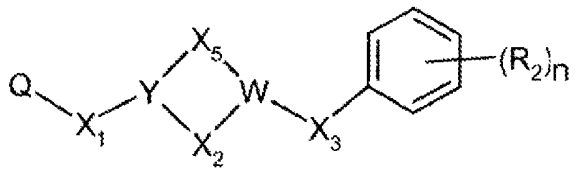
Por conseguinte, o método da presente invenção, numa primeira forma de realização do mesmo, caracteriza-se por compreender (1 b) a condensação de um derivado de amida de fórmula (IV):



(IV)

em que

R_1, L_1, L_2, X_4 e m têm os significados especificados anteriormente em relação ao composto de fórmula (I),
com um derivado de fórmula (V)



(V)

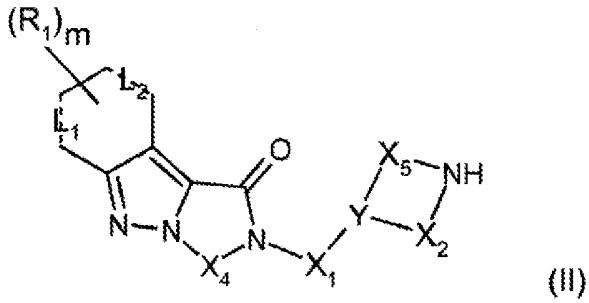
em que

R_2, X_1, X_2, X_3, X_5, W, Y e n têm os significados especificados anteriormente em relação ao composto de fórmula (I), e

Q é um grupo de saída selecionado do grupo compreendendo um átomo de halogéneo, um grupo mesilato ($CH_3SO_3^-$) e um grupo tosilato (p-$MePhSO^-_3$), para dar um composto de indazole tricíclico de fórmula geral (I).

Preferencialmente, Q é um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um grupo mesilato.

Além disso, o método da presente invenção, quando W é um átomo de azoto, caracteriza-se por compreender (1 a) a condensação de uma amina de fórmula (II)

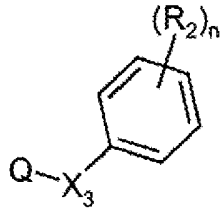


(II)

em que

X_1, X_2, X_4, X_5, Y, L_1, L_2, R_1 e m têm os significados especificados anteriormente em relação ao composto de fórmula (I),

com um derivado de fórmula (III)



(III)

em que
X_3, R_2 e n têm os significados especificados anteriormente em relação ao composto de fórmula (I), e
Q é um grupo de saída selecionado do grupo compreendendo um átomo de halogéneo, um grupo mesilato ($CH_3SO_3^-$) e um grupo tosilato (p-$MePhSO_3^-$), para dar um derivado de indazole tricíclico de fórmula geral (I).

Preferencialmente, Q é um átomo de bromo ou um grupo mesilato.

Se desejado, o derivado de indazole tricíclico de fórmula geral (I) é feito reagir com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável para dar o seu sal de adição de ácido.

O passo de condensação (1 b) pode ser realizado por técnicas convencionais, na presença de uma base. Por exemplo, um derivado de amida de fórmula (IV) é feito reagir com um composto de fórmula (V) no qual Q é, preferencialmente, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um grupo mesilato, na presença de uma base. O exemplo típico de base é o hidreto de sódio.

Preferencialmente, o passo de condensação (1 b) é realizado na presença de um diluente a uma temperatura compreendida entre -20 °C e a temperatura de ebulição do solvente e durante um tempo compreendido entre 0,5 e 48 horas.

Preferencialmente, a temperatura varia desde 0 °C até à temperatura de ebulição do solvente. Preferencialmente, o tempo de reação é desde 1 a 24 horas.

Tipicamente, o diluente utilizado é um solvente polar aprótico. Os exemplos de solventes polares apróticos adequados são N,N-dimetilformamida ou tetra-hidrofurano.

O passo de condensação (1 a) pode ser também realizado por técnicas convencionais, preferencialmente na presença de uma base. Por exemplo, uma amina de fórmula (II) pode ser feita reagir com um composto de fórmula (III) no qual Q é, preferencialmente, um átomo de bromo ou um grupo mesilato, preferencialmente na presença de uma base. Os exemplos típicos de bases são carbonato ou bicarbonato de potássio, sódio ou césio.

Preferencialmente, o passo de condensação (1a) é realizado na presença de um diluente a uma temperatura desde a temperatura ambiente (20 °C) até 160 °C e durante um tempo desde 1 a 72 horas. Preferencialmente, a temperatura de reação varia desde a temperatura ambiente (20 °C) até 100 °C. Preferencialmente, o tempo de reação é desde 12 a 48 horas.

Tipicamente, o diluente utilizado é um solvente polar prótico ou aprótico. Os exemplos adequados de solventes polares próticos são álcoois tais como etanol. Os exemplos adequados de solventes polares apróticos são acetona ou N,N-dimetilformamida.

O composto obtido no passo de condensação (1 b) ou (1a) pode ser purificado por técnicas convencionais tais como cromatografia flash e cristalização.

O derivado de indazole tricíclico de fórmula geral (I) obtido com o passo de condensação (1 b) ou (1 a) pode ser feito reagir com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável para formar o seu sal de adição de ácido.

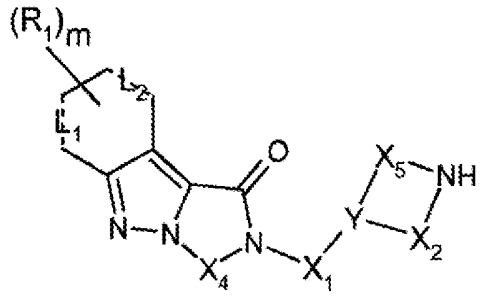
A formação de um sal de adição de ácido de um composto de indazole tricíclico de fórmula geral (I) com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável pode ser realizada por técnicas convencionais.

Por exemplo, pode ser realizada dissolvendo primeiro o composto de fórmula (I) num diluente e tratando em seguida a solução assim obtida com uma solução orgânica ou aquosa do ácido de interesse.

Os exemplos típicos de diluentes são etanol, isopropanol, acetato de etilo e éter dietílico. O sal obtido pode ser depois separado por técnicas convencionais e, se aplicável, purificado por cristalização.

Alguns intermediários de fórmula (II) e (IV) são novos; e constituem, portanto, um outro aspeto da presente invenção.

Por conseguinte, num outro aspeto, a presente invenção refere-se aos compostos intermediários de fórmula (II):

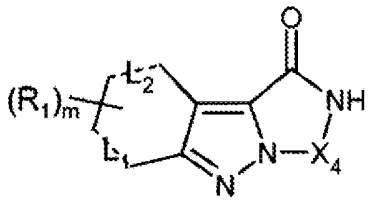


(II)

em que

X_1, X_2, X_4, X_5, Y, L_1, L_2, R_1 e m têm os significados especificados anteriormente em relação ao composto de fórmula (I);

Ainda num outro aspeto, a presente invenção refere-se aos compostos intermediários de fórmula (IV):



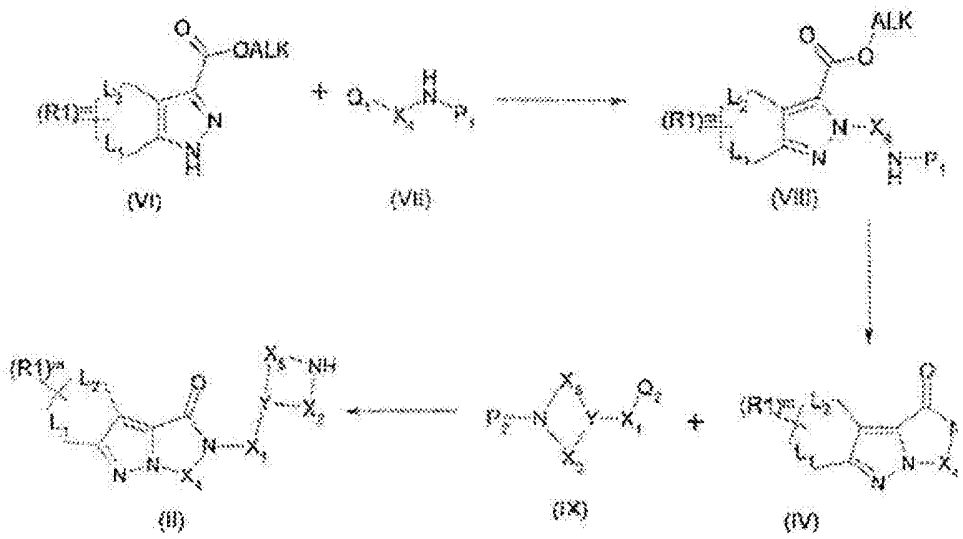
(IV)

em que

R_1, X_4 e m têm os significados especificados anteriormente em relação ao composto de fórmula (I), L_1 e L_2 são ligações σ
na condição de que,
quando R_1 é H e L_1 e L_2 são ligações σ, X_4 seja diferente de CH_2CH_2.

A amina de fórmula (II) bem como os derivados tricíclicos de fórmula (IV) podem ser preparados por métodos convencionais, por exemplo como descrito no esquema 1.

Esquema 1



O padrão sintético proporciona, como primeiro passo, uma alquilação do derivado éster do ácido indazole-carboxílico de fórmula (VI) por meio do agente alquilante de fórmula (VII), em que Q_1 indica um grupo de saída selecionado do grupo compreendendo um átomo de halogéneo, um grupo mesilato ($CH_3SO_3^-$) e um grupo tosilato (p-$MePhSO_3^-$), e P_1 indica um grupo protetor de aminas terminais selecionado do grupo compreendendo carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de terc-butilo (Boc) e N-benzilidenamina. Preferencialmente, Q_1 é um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um grupo mesilato.

Sucessivamente, o grupo protetor P_1 é removido e a amina primária resultante é feita reagir intramolecularmente com o grupo éster, para dar a amina cíclica de fórmula (IV).

A última é alquilada por reação com o agente alquilante de fórmula (IX), em que Q_2 indica um grupo de saída selecionado do grupo compreendendo um átomo de halogéneo, um grupo mesilato ($CH_3SO_3^-$) e um grupo tosilato (p-$MePhSO_3^-$) e P_2 indica um grupo protetor de aminas terminais

selecionado do grupo compreendendo carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc) e carbamato de terc-butilo (Boc). Preferencialmente, Q_2 é um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um grupo mesilato.

Sucessivamente, o grupo protetor P_2 é removido para formar os derivados de amina de fórmula (II).

Os compostos exemplificados no Quadro 1 seguinte podem ser preparados pelo padrão sintético descrito acima.

QUADRO 1

Nº	L_1	L_2	R1	R2	X1	X_2	X_3	X_4	X_5	Y	W	m	n
1	π	π	H	p-F	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
2	π	π	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH_2	CH	N	1	1
3	π	π	7-F	o-F	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
4	π	π	7-CN	o-F	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
5	π	π	H	o-F	CH_2	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH_2	CH	N	1	1
6	π	π	7-$CONH_2$	o-F	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
7	π	π	H	o-F	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH_2CO	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
8	π	π	H	o-F	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
9	π	π	H	o-F	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$COCH_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
10	π	π	H	p-F	CH_2	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_3$	CH_2	CH	N	1	1
11	π	π	H	o-F p-OH	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	2
12	π	π	H	o-F p-CH_2OH	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	2
13	π	π	H	o-F	CH_2	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_3$	CH_2	CH	N	1	1
14	π	π	H	o-F p-CH_2NH_2	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	2
15	π	π	H	o-F m'-$CONH_2$	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	2
16	π	π	H	p-F	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
17	σ	σ	H	p-F	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
18	σ	σ	H	o-F	CH_2	$(CH_2)_2$	$COCH_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1

N°	L_1	L_2	R1	R2	X1	X_2	X_3	X_4	X_5	Y	W	m	n
19	σ	σ	H	o-F p-OH	CH_2	$(CH_2)_2$	$COCH_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	2
20	π	π	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
21	π	π	H	o-F m-$CONH_2$	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	2
22	π	π	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
23	π	π	H	o-F	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
24	π	π	H	p-F	CH_2	$(CH_2)_2$	CH_2CF_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
25	π	π	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$	$COCH_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
26	π	π	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$	$COCH_2$	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
27	π	π	H	p-F	CH_2	$(CH_2)_2$	CH_2CF_2	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
28	π	π	H	H	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2$	of	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	N	CH	1	1
29	π	π	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$	CH_2CF_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
30	π	π	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$	CH_2CF_2	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
31	π	π	H	H	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2$	σ	$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2$	N	CH	1	1
32	π	π	9-CF_3	o-F	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
33	π	π	8-OH	o-F	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1
34	π	π	H	o-F	CO	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$	CH	N	1	1

Os exemplos típicos de estados patológicos que podem beneficiar do tratamento com o novo composto de indazole tricíclico de fórmula (I) que tem afinidade seletiva para o recetor 5-HT_{2A} são alguns distúrbios do sistema nervoso central, tal como, por exemplo, distúrbios do sono (Popa D. et al., J Neurosci. 2005; 25(49): 11231-11238), esquizofrenia (Kapur S et al., Am J Psychiatry. 1996; 153: 466-476) e ansiedade (Van Oekelen D et al., Life Sci. 2003; 72(22): 2429-2449), bem como distúrbios dos músculos lisos quer do sistema gastrointestinal (Briejer MR et al., Neurogastroenterol Motil. 1997; 9(4): 231-237) quer do sistema cardiovascular (Nagatomo T et al., Pharmacol Ther. 2004; 104(1): 59-81). Além do mais, a referida composição farmacêutica pode ser eficaz na regulação da pressão intraocular e, como consequência, no tratamento de

patologias tais como o glaucoma (May JA et al., J Pharmacol Exp Ther. 2003; 306(1): 301-309).

Outro aspeto da presente invenção refere-se à utilização do composto de indazole tricíclico de fórmula geral (I) descrito acima ou de um seu sal com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento para o tratamento de um estado patológico selecionado do grupo consistindo de distúrbios do sistema nervoso central, distúrbios dos músculos lisos quer do sistema gastrointestinal quer do sistema cardiovascular, e patologias oculares.

Mais em particular, a presente invenção refere-se à utilização do composto de indazole tricíclico de fórmula geral (I) descrito acima ou de um seu sal com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central selecionado do grupo consistindo de distúrbios do sono, esquizofrenia e ansiedade.

A presente invenção refere-se também à utilização do composto de indazole tricíclico de fórmula geral (I) descrito acima ou de um seu sal com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio dos músculos lisos do sistema gastrointestinal selecionado do grupo consistindo de síndrome do intestino irritável (IBS), obstipação intestinal crónica, diarreia e dispepsia funcional.

A presente invenção refere-se também à utilização do composto de indazole tricíclico de fórmula geral (I) descrito acima ou de um seu sal com um ácido orgânico ou

inorgânico farmaceuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio dos músculos lisos do sistema cardiovascular selecionado do grupo consistindo de hipertensão, isquemia do miocárdio, isquemia cerebral, enxaqueca, trombose e agregação de plaquetas.

A presente invenção refere-se também à utilização do composto de indazole tricíclico de fórmula geral (I) descrito acima ou de um seu sal com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento para o tratamento de glaucoma.

A presente invenção refere-se ainda a um método para o tratamento de um estado patológico selecionado do grupo compreendendo distúrbios do sistema nervoso central, distúrbios dos músculos lisos quer do sistema gastrointestinal quer do sistema cardiovascular, e patologias oculares, compreendendo a administração a um doente necessitado do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de indazole tricíclico de fórmula (I) como descrito acima ou de um seu sal com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável.

Em particular, os distúrbios do sistema nervoso central que podem ser tratados com o método da presente invenção são distúrbios do sono, esquizofrenia e ansiedade.

Os distúrbios dos músculos lisos do sistema gastrointestinal que podem ser tratados com o método da presente invenção são síndrome do intestino irritável (IBS), obstipação intestinal crónica, diarreia e dispepsia funcional.

Os distúrbios dos músculos lisos do sistema cardiovascular que podem ser tratados com o método da presente invenção são hipertensão, isquemia do miocárdio, isquemia cerebral, enxaqueca, trombose e agregação de plaquetas.

As patologias oculares que podem ser tratadas com o método da presente invenção são o glaucoma.

Um outro aspeto da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de indazole tricíclico de fórmula (I) como descrito acima ou de um seu sal com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável inerte.

Preferencialmente, a composição farmacêutica da presente invenção é preparada em formas de dosagem adequadas compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de indazole tricíclico de fórmula (I) como descrito acima ou de um seu sal com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável inerte.

Por conseguinte, um outro aspeto da presente invenção refere-se à utilização da composição farmacêutica supramencionada para tratar um estado patológico selecionado do grupo compreendendo distúrbios do sistema nervoso central tais como distúrbios do sono, esquizofrenia e ansiedade, distúrbios dos músculos lisos quer do sistema gastrointestinal, tais como a síndrome do intestino irritável (IBS), obstipação intestinal crónica, diarreia e dispepsia funcional, quer do sistema cardiovascular, tais como hipertensão, isquemia do miocárdio, isquemia cerebral, enxaqueca, trombose e agregação de plaquetas, e patologias oculares tais como o glaucoma.

Os exemplos de formas de dosagem adequadas são comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos, granulados, soluções e xaropes para administração oral; soluções, pomadas e unguentos para administração tópica; adesivos medicados para administração transdérmica; supositórios para administração retal e soluções estéreis injetáveis.

Outras formas de dosagem adequadas são aquelas com libertação sustentada e aquelas com base em lipossomas para administração oral, injetável ou transdérmica.

As formas de dosagem podem conter também outros ingredientes tradicionais tais como: conservantes, estabilizantes, tensioativos, tampões, sais para regular a pressão osmótica, emulsionantes, edulcorantes, corantes, aromatizantes e semelhantes.

Se for exigido por requisitos terapêuticos especiais, a composição farmacêutica da presente invenção pode conter outros ingredientes farmacologicamente ativos, cuja administração simultânea é útil.

A quantidade do composto de indazole tricíclico de fórmula (I) ou do seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável na composição farmacêutica da presente invenção pode variar ao longo de uma gama larga dependendo de fatores conhecidos, por exemplo, o tipo de patologia, a gravidade da doença, o peso corporal do doente, a forma de dosagem, a via de administração escolhida, o número de administrações por dia e a eficácia do composto de indazole tricíclico de fórmula (I) selecionado. No entanto, um especialista na técnica pode determinar a quantidade ótima de maneira fácil e rotineira.

Tipicamente, a quantidade de composto de indazole tricíclico de fórmula (I) ou do seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável na composição farmacêutica da presente invenção será de maneira a assegurar um nível de administração desde 0,0001 a 100 mg/kg/dia. Preferencialmente, o nível de administração é desde 0,001 a 50 mg/kg/dia e ainda mais preferencialmente desde 0,01 a 10 mg/kg/dia.

As formas de dosagem da composição farmacêutica da presente invenção podem ser preparadas por técnicas que são familiares a um químico farmacêutico, e compreendem mistura, granulação, compressão, dissolução, esterilização e semelhantes.

A descrição que se segue destina-se a ilustrar ainda mais a presente invenção, sem contudo a limitar.

BREVE DESCRIÇÃO DA FIGURA

A Figura 1 é um gráfico que mostra o efeito dos compostos testados após administração intraperitoneal no teste de movimentos de convulsão da cabeça em ratos de acordo com o procedimento do Teste C descrito a seguir. No eixo dos Y é indicado o número de movimentos de convulsão da cabeça após a administração intraperitoneal dos compostos indicados no eixo dos X.

PARTE EXPERIMENTAL

Espetroscopia de RMN de ^{1}H: a) Varian Gemini 200 (200MHz) b) Brucker 300 Avance (300 MHz); padrão interno = trimetilsilano. [(s) = singleto; (d) = dupleto; (t) = tripleto; (q) = quarteto; (qn) = quintupleto; (sxt) =

sextupleto; (spt) = septupleto; (sl) = singleto largo; (dl) = dupleto largo; (dd) = duplo dupleto; (dt) = duplo tripleto; (tt) = triplo tripleto; (m) = multipleto; J = constante de acoplamento; δ = desvio químico (em ppm)].

Exemplo 1

Cloridrato de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

1 a) 2-(2-Cloroetil)-2H-indazole-3-carboxilato de metilo

1-bromo-2-cloroetano (70 mL; 0,84 mol) foi adicionado lentamente a uma suspensão de éster metílico do ácido 1H(2H)-indazole-3-carboxílico (20 g; 0,084 mol), carbonato de césio (24,4 g; 0,177 mol) em acetonitrilo (600 mL) mantida sob agitação à temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação à mesma temperatura durante 3 dias, em seguida o sólido foi removido por filtração. O solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida. O composto em bruto assim resultante foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo numa proporção de 8:2.

Foram assim obtidos aproximadamente 10 g de 2-(2-cloroetil)-2H-indazole-3-carboxilato de metilo.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,9-4:1 (m, 5H); 5,24 (t, J = 6,0 Hz; 2H); 7,2-7,4 (m, 2H); 7,79 (d; J = 9,0 Hz; 1 H); 8,02 (d; J = 9,0 Hz; 1 H).

1b) 2-(2-Azidoetil)-2H-indazole-3-carboxilato de metilo

Foi adicionada azida de sódio (8,8 g; 0,135 mol) a uma solução de 2-(2-azidoetil)-2H-indazole-3-carboxilato de metilo (9 g, 0,038 mol) em dimetilsulfóxido (DMSO) (100 mL) sob forte agitação à temperatura ambiente.

A mistura reacional foi então processada arrefecendo-a até à temperatura ambiente, diluindo-a com água (100 mL) e extraindo-a várias vezes com acetato de etilo (3× 100 mL). As fases orgânicas recolhidas em conjunto foram lavadas com água (3× 25 mL), em seguida com uma solução saturada de NaCl (30 mL) e, no final, secas com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida obtendo-se assim cerca de 6 g de 2-(2-azidoetil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo, o qual foi utilizado nas reações seguintes sem mais passos de purificação.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,87 (t, J = 6,0 Hz; 2H); 4,04 (s, 3H); 5,11 (t, J = 6,0 Hz; 2H); 7,2 - 7,4 (m, 2H); 7,80 (t, J = 9,0 Hz; 1H); 8,01 (d; J = 9,0 Hz; 1 H).

1 c) 3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

Uma suspensão contendo 2-(2-azidoetil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (6 g; 0,024 mol), paládio a 10% sobre carvão (0,5 g; 0,5 mmol) em etanol cloridrato 5N (100 mL) foi colocada num sistema de Parr para hidrogenar sob atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente durante 24h.

Assim que a reação terminou, a suspensão foi filtrada sobre celite e o solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida.

O produto em bruto assim obtido foi dissolvido em etanol absoluto (250 mL), adicionada trietilamina (12 mL; 0,12 mol) e agitados sob refluxo durante 48h. A reação foi em

seguida parada removendo o solvente por evaporação a pressão reduzida. O resíduo foi retomado com água (100 mL) e extraído com diclorometano (DCM) (3× 150 mL). As fases orgânicas recolhidas em conjunto foram em seguida lavadas com uma solução saturada de NaCl (50 mL) e secas com Na_2SO_4 anidro. Foram obtidos cerca de 3 g de produto em bruto. Este foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo numa proporção de 8:2. Deste modo foram obtidos 1,5 g de 3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,6 - 3,8 (m, 2H); 4,64 (t, J = 6,0 Hz; 2H); 7,26 (t, J = 9,0 Hz; 1H); 7,36 (t, J = 9,0 Hz; 1H); 7,75 (d, J = 9,0 Hz; 1H); 7,98 (d; J = 9,0 Hz; 1H).

1d) 4-[(1-Oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il) metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Foi adicionado NaH a 60% (0,72 g; 0,018 mol) a uma solução de 3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona (2,7 g; 0,015 mol) em dimetilformamida (DMF) (50 mL) mantida sob agitação à temperatura ambiente.

A mistura reacional foi mantida sob agitação à mesma temperatura sob atmosfera de azoto durante 2h30', em seguida foi adicionada lentamente uma solução de 4-{[(metilsulfonil)oxi]metil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,4 g; 0,015 mol) em DMF (25 mL). Assim que as adições terminaram, a mistura foi aquecida a 150 °C durante 6h. A reação foi em seguida parada por arrefecimento da mistura até à temperatura ambiente e remoção do solvente por evaporação a pressão reduzida. O resíduo foi retomado com diclorometano e então filtrado através de uma almofada de sílica gel. O solvente foi removido por evaporação a

pressão reduzida, obtendo-se assim 3,5 g de 4-[(1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, utilizado nas reações seguintes sem mais passos de purificação.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,1- 1,4 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,6-1,8 (m, 2H); 1,9 - 2,1 (m, 1 H); 2,71 (tl, J = 13,2 Hz; 2H); 3,4 - 3,6 (m, 2H), 3,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 4,0 - 4,3 (m, 2H); 4,69 (t, J = 6,6 Hz; 2H); 7,2 - 7,4 (m, 2H); 7,75 (d, J = 8,7 Hz; 1 H); 8,16 (d, J = 8,7 Hz; 1 H).

1e) Cloridrato de 2-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1 (2H)-ona

Uma solução contendo 4-[(1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g; 0,009 mol), acetato de etilo (20 mL) e etanol clorídrico 3M (10 mL) foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 2h. A reação foi em seguida parada filtrando o sólido que se tinha formado e lavando-o com acetato de etilo. Deste modo, foram obtidos 1,5 g de cloridrato de 2-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona, que foi utilizado na reação seguinte sem mais passos de purificação.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d6+D_2O) δ: 1,38 (ql, J = 9,0 Hz; 2H); 1,81 (dl, J = 12,0 Hz; 2H); 1,9 - 2,1 (m, 1H); 2,80 (tl, J = 9,0 Hz; 2H); 3,25 (dl, J = 12,0 Hz; 2H); 3,42 (d, J = 6,0 Hz; 2H); 3,81 (t, J = 6,0 Hz; 2H); 4,74 (t, J = 6 Hz; 2H); 7,27 (t, J = 9,0 Hz; 1 H); 7,36 (t, J = 9,0 Hz; 1 H); 7,75 (d, J = 9,0 Hz; 1 H); 8,00 (d, J = 9,0 Hz; 1 H).

1f) Cloridrato de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil-)3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

Uma solução contendo cloridrato de 2-(piperidin-4-il-metil)-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona (528 mg; 1,64 mmol), carbonato de potássio (610 mg; 4,4 mmol), brometo de 4-fluorofenetilo (450 mg; 2,2 mmol) em etanol (10 mL) foi mantida sob agitação a refluxo durante 24h. A reação foi em seguida parada por arrefecimento da mistura até à temperatura ambiente e concentração do solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi retomado com DCM (30 mL) e lavado respetivamente com uma solução saturada de $NaHCO_3$ (2× 20 mL), água (2× 15 mL) e uma solução saturada de NaCl (10 mL). A fase orgânica foi em seguida seca com Na_2SO_4 e o solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida. O produto em bruto sólido foi em seguida purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de clorofórmio:metanol numa proporção de 9:1. O produto assim purificado foi dissolvido numa mistura de éter dietílico:etanol numa proporção de 10:1 (10 mL) e tratado à temperatura ambiente com etanol clorídrico 3M (0,33 mL). O sólido assim formado foi filtrado e cristalizado por uma mistura de isopropanol:éter diisopropílico numa proporção de 3:7. Deste modo foram obtidos 250 mg de cloridrato de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]-indazol-1(2H)-ona.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 1,49 - 1,78 (m, 2H); 1,81 - 2,10 (m, 3H); 2,76 - 2,99 (m, 2H); 3,00 - 3,12 (m, 2H); 3,17 - 3,40 (m, 2H); 3,47 (d, J = 6,61 Hz; 2H); 3,51 - 3,67 (m, 2H); 3,93 (t, J = 6,11 Hz; 2H); 4,75 (t, J = 6,11 Hz; 2H); 7,11 - 7,42 (m, 6H); 7,76 (dt, J = 8,59 Hz; J = 0,99 Hz; 1 H); 8,01 (dt, J = 8,26 Hz; J = 1,16 Hz; 1 H), 10,51 (sl, 1 H).

Exemplo 2

2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}metil)-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

2a) 2-Bromoetilcarbamato de terc-butilo

Foi adicionada, gota a gota, trietilamina (2,02 g; 0,020 mol) a uma solução de 2-bromoetanamina (2,04 g; 0,010 mol) e anidrido de terc-butoxicarbonilo (1,74 g; 0,010 mol) em diclorometano (50 mL), mantida sob agitação a 0 °C. A reação foi mantida sob agitação durante 15 minutos a 0 °C, em seguida durante 8h à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com água (2 × 50 mL) e a fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. Após remoção do solvente por evaporação a pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo numa proporção de 8:2. Deste modo foram obtidos 1,79 g de 2-bromoetil-carbamato de terc-butilo. Este sólido foi utilizado na reação seguinte sem mais passos de purificação.

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,41 (s, 9H); 3,24 - 3,59 (m, 4H); 4,95 (sl, 1 H).

2b) 2-[2-(terc-Butoxicarbonilamino)etil]-2H-indazol-3-carboxilato de metilo

Foi adicionado carbonato de césio (19,5 g; 0,06 mol) a uma solução de 1H-indazole-3-carboxilato de metilo (3,5 g; 0,02 mol) e de 2-bromoetilcarbamato de terc-butilo (8,9 g; 0,04 mol) em DMF (30 mL), mantida sob agitação à temperatura ambiente. A mistura foi mantida sob forte agitação à temperatura ambiente durante 48h, em seguida foi processada

adicionando água (50 mL) e, em seguida, HCl 1 M até ser obtido um pH de 6.

A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (3× 50 mL) e as fases orgânicas recolhidas em conjunto foram lavadas com uma solução saturada de NaCl (10 mL), em seguida secas sobre Na_2SO_4. Após remoção do solvente por evaporação a pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel; utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo numa proporção de 6:4. Deste modo foram obtidos 2,87 g de 2-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil]-2H-indazole-3-carboxilato de metilo, utilizados na reação seguinte sem mais passos de purificação.

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,36 (s, 9H); 3,74 (q, 2H, J = 5,5 Hz); 4,03 (s, 3H); 4,89 - 5,07 (sl, 1 H); 5,03 (t, 2H, J = 5,5 Hz); 7,23 - 7,42 (m, 2H); 7,79 (dt, 1 H, J = 7,5 Hz; J = 1,6 Hz); 8,02 (dt, 1 H, J = 7,5 Hz; J = 1,6 Hz).

2c) 3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

Uma solução de HCl 1,25M em etanol (48 mL; 0,06 mol) foi adicionada lentamente a uma solução de 2-[2-(terc-butoxicarbonilamina)etil]-2H-indazole-3-carboxilato de metilo (6,38 g; 0,02 mol) em acetato de etilo (50 mL) mantida sob agitação à temperatura ambiente. A mistura assim obtida foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 2h. O solvente foi em seguida removido por evaporação a pressão reduzida e o resíduo foi tratado com acetato de etilo (20 mL) à temperatura ambiente e filtrado. O sólido assim obtido foi dissolvido em metanol (10 mL) e foi adicionado carbonato de césio (13,0 g; 0,04 mol) à solução resultante, mantida sob agitação à temperatura

ambiente. A mistura foi mantida sob agitação durante 16h à temperatura ambiente, em seguida o solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida. O resíduo foi retomado com água (50 mL) e a fase aquosa foi extraída várias vezes com acetato de etilo (5× 50 mL). As fases orgânicas recolhidas em conjunto foram secas sobre Na_2SO_4 e foram obtidos cerca de 4 g de produto em bruto depois de o solvente ter sido removido por evaporação a pressão reduzida. O produto em bruto foi em seguida purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura de hexano:acetato de etilo numa proporção de 8:2 como eluente. Deste modo foram obtidos 3,4 g de 3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,93 (dt, 2H, J = 6,7 Hz; J = 1,7 Hz); 4,72 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 6,35 (sl, 1 H); 7,27 - 7,46 (m, 2H); 7,78 (dt, 1 H, J = 8,4 Hz; J = 1,4 Hz); 8,16 (dt, 1 H, J = 8,4 Hz; J = 1,4 Hz).

2d) 3-[(1-Oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)-metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

O produto foi preparado seguindo o método descrito no exemplo 1d), mas utilizando 3-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como reagente. Deste modo foram obtidos 3,8 g de 3-[(1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,20 - 1,45 (m, 1 H); 1,43 (s, 3H); 1,55 - 2,10 (m, 4H); 2,65 - 3,05 (m, 2H); 3,30 - 3,75 (m, 2H); 3,75 - 4,05 (m, 2H); 3,90 (t, 2H, J = 6,1 Hz); 4,72 (t, 2H, J = 6,1 Hz); 7,25 - 7,45 (m, 2H); 7,76 (dt, 1 H, J = 8,4 Hz; J = 1,1 Hz); 8,15 (dt, 1 H, J = 8,0 Hz; J = 1,3 Hz).

2e) 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}etil)-3,4-di-hidro-pirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

Uma solução de HCl 1,25M em etanol (4,8 mL; 0,006 mol) foi adicionada a uma solução contendo 3-[(1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,77 g; 0,002 mol) em acetato de etilo (7 mL), mantida sob agitação à temperatura ambiente.

A mistura assim obtida foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 2h, em seguida o solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi retomado com acetato de etilo (5 mL) e filtrado. O produto sólido foi dissolvido com 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenzeno (0,81 g; 0,004 mol) em DMF anidra (10 mL). Foi adicionado carbonato de césio (1,95 g; 0,006 mol) à solução resultante, mantida sob agitação à temperatura ambiente. A mistura foi em seguida mantida sob forte agitação à temperatura ambiente durante 48h e em seguida foi processada adicionando água (20 mL) e acetato de etilo (25 mL). A fase aquosa foi extraída várias vezes com acetato de etilo (3× 20 mL) e as fases orgânicas recolhidas em conjunto foram secas sobre Na_2SO_4. O solvente foi em seguida removido por evaporação a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura de hexano:acetato de etilo numa proporção de 7:3 como eluente.

Deste modo foram obtidos 170 mg de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}metil)-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 8,00 (d, J = 8,48 Hz; 1 H), 7,75 (d, J = 8,77 Hz; 1H); 7,31 - 7,41 (m, 1H); 7,18 - 7,30 (m, 3H); 6,99 - 7,11 (m, 2H); 4,70 (t, J = 6,14 Hz; 2H), 3,88 (t, J = 6,14 Hz; 2H), 3,32 - 3,56 (m, 2H); 2,63 - 2,86 (m, 4H); 2,39 - 2,47 (m, 2H); 1,79 - 2,11 (m, 3H); 1,67 (d, J = 10,23 Hz; 2H); 1,35 - 1,53 (m, 1 H);1,03 (d, J = 9,35 Hz; 1 H).

Exemplo 5

Cloridrato de 2-({1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}metil)-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

O produto foi preparado seguindo o método descrito no exemplo 2e), mas utilizando 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenzeno como reagente. O produto desejado foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura de clorofórmio:metanol numa proporção de 9:1 como eluente.

Deste modo foram obtidos 350 mg de cloridrato de 2-({1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}metil)-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 10,81 (sl, 1H); 8,00 (dt, J = 1,16; 8,26 Hz; 1 H); 7,76 (d, J = 8,59 Hz; 1 H); 7,09 - 7,42 (m, 6H); 4,71 - 4,81 (m, 2H); 3,93 (t, J = 6,28 Hz; 2H); 3,48 - 3,70 (m, 3H); 3,06 - 3,46 (m, 5H); 2,67 - 3,00 (m, 2H); 2,36 - 2,47 (m, 1 H); 1,66 - 2,05 (m, 3H); 1,05 - 1,39 (m, 1H).

Exemplo 8

2-({1-[2-(2-Fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

O produto foi preparado seguindo o método descrito no exemplo 2e), mas utilizando 4-[(1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado no exemplo 1d) e 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenzeno como reagentes. O produto desejado foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura de clorofórmio:metanol numa proporção de 95:5 como eluente.

Deste modo foram obtidos 160 mg de 2-({1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 8,00 (d, J = 8,18 Hz; 1 H); 7,74 (d, J = 8,48 Hz; 1H); 7,17 - 7,41 (m, 4H); 7,05 - 7,16 (m, 2H); 4,70 (t, J = 6,30 Hz, 2H); 3,90 (t, J = 6,30 Hz; 2H); 3,41 (d, J = 7,02 Hz; 2H); 2,91 (d, J = 10,52 Hz; 2H); 2,76 (t, J = 7,50 Hz; 2H), 1,86 - 2,06 (m, 2H); 1,55 - 1,83 (m, 3H); 1,12 - 1,37 (m, 2H).

Exemplo 10

Dicloridrato de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}metil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

10a) 3-Bromopropilcarbamato de terc-butilo

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 2a), utilizando 3-bromopropan-1-amina como reagente. O produto foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura de hexano:acetato de etilo numa proporção de 95:5 como eluente. Deste modo foram obtidos 1,77 g de 3-bromopropilcarbamato de terc-butilo.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,41 (s, 9H); 2,02 (qn, 2H, J = 6,5 Hz); 3,24 (t, 2H, J = 6,5 Hz); 3,41 (t, 2H, J = 6,5); 4,7 (sl, 1 H).

10b) 2-[3-(terc-Butoxicarbonilamina)propil]-2H-indazol-3-carboxilato de metilo

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 2b), utilizando 3-bromopropilcarbamato de terc-butilo como reagente. O produto foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura de hexano:acetato de etilo numa proporção de 7:3 como eluente.

Deste modo foram obtidos 3,13 g de 2-[3-(terc-butoxicarbonilamina)propil]-2H-indazol-3-carboxilato de metilo.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,43 (s, 9H); 2,16 (qn, 2H, J = 6,5 Hz); 3,10 (q, 2H, J = 6,5 Hz); 4,03 (s, 3H); 4,97 (t, 2H, J = 6,5 Hz); 4,90 - 5,10 (sl, 1 H); 7,20 - 7,40 (m, 2H); 7,76 (dt, 1 H, J = 8,3 Hz; J = 1,1 Hz); 8,01 (dt, 1 H, J = 7,3 Hz; J = 1,3 Hz).

10c) 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 2c), utilizando 2-[3-(terc-butoxicarbonilamina)propil]-2H-indazol-3-carboxilato de metilo como reagente. O produto foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura de pentano:éter dietílico numa proporção de 95:5 como eluente. Deste modo foram obtidos 3,5 g de 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,42 (qn, 2H, J = 6,6 Hz); 3,43 (q, 2H, J = 6,6 Hz); 4,82 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 6,38 (sl, 1 H); 7,20 - 7,45 (m, 2H); 7,74 (dt, 1 H, J = 8,4 Hz; J = 1,2 Hz); 8,06 (dt, 1 H, J = 8,4 Hz; J = 1,4 Hz).

10d) 3-[(1-Oxo-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 1d), utilizando 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona e 3-{[(metilsulfonil)oxi]metil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como reagentes. Deste modo foram obtidos 3,6 g de 3-[(1-oxo-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,15- 1,40 (m, 1H); 1,44 (s, 3H); 1,50 - 2,10 (m, 4H); 2,45 (qn, 2H, J = 6,7 Hz); 2,55 - 2,95 (m, 2H); 3,40-3,70 (m, 1 H); 3,45 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 3,80 - 4,15 (m, 3H); 4,77 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 7,15 - 7,40 (m, 2H); 7,72 (dt, 1 H, J = 8,6 Hz; J = 1,0 Hz); 7,94 (dt, 1 H, J = 8,3 Hz; J = 1,2 Hz).

10e) Dicloridrato de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}metil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 2e), utilizando 3-[(1-oxo-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como reagente. O produto amina foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura de clorofórmio:metanol numa proporção de 9:1 como eluente. O produto purificado foi dissolvido numa mistura de éter dietílico:etanol numa proporção de 10:1 (10 mL) e foi processado à temperatura ambiente com HCl 3M em etanol (0,33 mL). O sólido assim formado foi filtrado e cristalizado de uma mistura de isopropanol:éter diisopropílico numa proporção de 8:2. Deste modo, 188 mg de dicloridrato de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}metil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 11,24 (sl, 1 H); 10,96 (sl, 1 H); 7,79 - 7,86 (m, 1 H); 7,70 (d, J = 8,59 Hz; 1 H); 7,25 - 7,41 (m, 3H); 7,01-7,25 (m, 3H); 4,64 - 4,88 (m, 2H); 3,00 - 3,85 (m, 10H); 2,67 - 2,97 (m, 2H); 2,53 - 2,65 (m, 1 H); 2,24 - 2,43 (m, 1 H); 1,80 - 2,04 (m, 3H); 1,14 - 1,39 (m, 1 H).

Exemplo 13

Dicloridrato de 2-({1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}metil)-2,3-4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 10e), utilizando 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenzeno como reagente. O produto amina foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura de clorofórmio:metanol numa proporção de 9:1 como eluente. O produto final foi em vez disso purificado por cristalização de uma mistura de isopropanol:éter diisopropílico numa proporção de 8:2. Deste modo foram obtidos 163 mg de dicloridrato de 2-({1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}metil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 11,19 (sl, 1 H); 10,40 (sl, 1 H); 7,83 (d, J = 8,26 Hz; 1 H); 7,70 (d, J = 8,92 Hz; 1 H); 7,25 - 7,45 (m, 3H); 7,11 - 7,24 (m, 3H); 4,59 - 4,91 (m, 2H); 3,04 - 3,86 (m, 10H); 2,68 - 3,04 (m, 2H); 2,54 - 2,63 (m, 1 H); 2,21 - 2,44 (m, 1 H); 1,79 - 2;05 (m, 3H); 1,15- 1,37 (m, 1H).

Exemplo 16

Cloridrato de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

16a) 4-((1-Oxo-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 1d), utilizando 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona como reagente. O produto foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura de pentano:éter dietílico numa proporção de 95:5 como eluente. Deste modo foram obtidos 3,40 g de 4-((1-oxo-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,41 (s, 3H); 7,26 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,45 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,57 (d, 1 H, J = 13,6 Hz); 7,99 (d, 1 H, J = 13,6 Hz).

16b) Cloridrato de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 10e), utilizando 4-[(1-oxo-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como reagente. O produto amina foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura clorofórmio:metanol numa proporção de 95:5 como eluente. O produto final foi em vez disso purificado de uma mistura de isopropanol:éter diisopropílico numa proporção de 4:6. Deste modo foram obtidos 167 mg de cloridrato de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 10,63 (sl, 1 H); 7,82 (d, J = 8,59 Hz; 1 H), 7,70 (d, J = 8,92 Hz; 1 H); 7,25 - 7,40 (m, 3H); 7,10 - 7,25 (m, 3H); 4,72 (t, J = 6,94 Hz; 2H);

3,45 - 3,70 (m, 4H); 3,43 (t, J = 6,44 Hz; 2H); 2,75 - 3,35 (m, 7H); 2,37 (q, J = 6,69 Hz; 2H); 1,85 - 2,10 (m, 3H); 1,50 - 1,85 (m, 2H).

Exemplo 17

Cloridrato de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-3,4,7,8,9,10-hexa-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

17a) 4-[(1-Oxo-3,4,7,8,9,10-hexa-hidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 1d), utilizando 3,4,7,8,9,10-hexa-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona como um reagente. O produto em bruto foi utilizado na reação seguinte sem mais passos de purificação.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 4,17 - 4,28 (m, 2H); 3,92 (d, J = 12,86 Hz; 2H); 3,66 - 3,77 (m, 2H); 3,26 - 3,35 (m, 2H); 2,59 - 2,72 (m, 4H); 2,55 (t, J = 5,85 Hz, 2H); 1,77 - 1,93 (m, 1 H); 1,53 - 1,76 (m, 6H); 1,39 (s, 9H); 1,02 (dd, 2H).

17b) Cloridrato de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-3,4,7,8,9,10-hexa-hidropirazinon[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 2e), utilizando 4-[(1-oxo-3,4,7,8,9,10-hexa-hidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como um reagente. O produto foi purificado por cristalização de uma mistura de

isopropanol:éter diisopropílico. Deste modo foram obtidos 0,2 g de cloridrato de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-3,4,7,8,9,10-hexa-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 10,47 (sl, 1 H); 7,26 - 7,40 (m, 2H); 7,10 - 7,23 (m, 2H); 4,19 - 4,32 (m, 2H); 3,73 (t, J = 5,95 Hz, 2H); 3,46 - 3,59 (m, 2H); 3,35 (d, J = 6,61 Hz; 2H); 3,12 - 3,27 (m, 2H); 2,98 - 3,11 (m, 2H); 2,77 - 2,96 (m, 2H); 2,65 (t, J = 5,78 Hz; 2H); 2,56 (t, J = 5,78 Hz; 2H); 1,44 - 2,05 (m, 9H).

Exemplo 20

Cloridrato de 2-[(1-fenetilpiperidin-4-il)metil]-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 10e), utilizando 4-[(1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (exemplo 1d) e brometo de fenetilo como reagentes. O produto amina foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando a mistura clorofórmio:metanol numa proporção de 85:15 como eluente. O produto final foi em vez disso purificado por cristalização a partir de uma mistura de isopropanol:éter diisopropílico numa proporção de 3:7. Deste modo foram obtidos 121 mg de cloridrato de 2-[(1-fenetilpiperidin-4-il)metil]-3,4-di-hidropirazino[1,2-b] indazol-1(2H)-ona.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 10,84 (sl, 1 H); 8,01 (d, J = 8,26 Hz; 1 H); 7,76 (d, J = 8,59 Hz; 1 H); 7,13 - 7,44 (m, 7H); 4,75 (t, J = 6,11 Hz; 2H); 3,94 (t, J = 6,11 Hz; 2H), 3,51 -3,67 (m, 2H); 3,47 (d, J = 6,94 Hz; 2H); 3,01 -

3,39 (m, 6H); 2,78 - 3,02 (m, 2H); 1,81 - 2,28 (m, 3H); 1,53-1,79 (m, 2H).

Exemplo 22

2-[(1-fenetilpiperidin-4-il)metil]-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 2e), utilizando 4-[(1-oxo-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (exemplo 16a) e brometo de fenetilo como reagentes. O produto foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando a mistura clorofórmio:metanol numa proporção de 95:5 como eluente. Deste modo foram obtidos 223 mg de 2-[(1-fenetilpiperidin-4-il)metil]-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 7,82 (d, J = 8,18 Hz; 1 H); 7,69 (d, J = 8,48 Hz; 1 H); 7,07 - 7,40 (m, 7H); 4,68 (t, J = 7,02 Hz; 2H); 3,34 - 3,55 (m, 4H); 2,94 (d, J = 11,40 Hz; 2H); 2,65 - 2,79 (m, 2H); 2,33 (qn, J = 6,65 Hz; 2H); 1,97 (t, J = 10,82 Hz; 2H); 1,59 - 1,83 (m, 3H); 1,15 - 1,37 (m, 2H).

Exemplo 25

2-{[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]metil}-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 2e), utilizando 4-[(1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-

butilo (exemplo 1d) e cloreto de benzenoacetilo como reagentes. O produto foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando a mistura clorofórmio:metanol numa proporção de 9:1 como eluente. Deste modo foram obtidos 104 mg de 2-{[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]metil}-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,85- 1,15 (m, 1H); 1,15-1,35 (m, 1 H); 1,85 - 2,15 (m, 1 H); 2,61 (td, 1 H, J = 13,2 Hz; J = 2,8 Hz); 2,95 (td, 1 H, J = 13,2 Hz; J = 2,8 Hz); 3,39 (dd, 1 H, J = 13,7 Hz; J = 6,9 Hz); 3,54 (dd, 1 H, J = 13,7 Hz; J = 7,5 Hz); 3,73 (s, 2H); 3,75 - 4,05 (m, 2H); 3,84 (t, 2H, J = 6,3 Hz); 3,86 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,67 (t, 2H, J = 6,3 Hz); 7,10 - 7,45 (m, 7H); 7,76 (dt, 1H, J = 8,3 Hz; J = 1,1 Hz); 8,14 (dt, 1H, J = 8,2 Hz; J = 1,1 Hz).

Exemplo 26

2-{[1-(Fenilacetil)piperidin-4-il]metil}-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 2e), utilizando 4-[(1-oxo-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (exemplo 16a) e cloreto de benzenoacetilo como reagentes. O produto foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando a mistura clorofórmio:metanol numa proporção de 9:1 como eluente. Deste modo foram obtidos 141 mg de 2-{[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]metil}-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,85 - 1,45 (m, 2H); 1,85 - 2,15 (m, 1 H); 2,39 (qn, 2H, J = 6,7 Hz); 2,64 (td, 1 H, J

= 12,5 Hz; J = 2,2 Hz); 2,98 (td, 1 H, J = 12,5 Hz; J = 2,2 Hz); 3,25 - 3,45 (m, 4H); 3,50 - 3,70 (m, 1 H); 3,75 (s, 2H); 3,89 (dl, 2H, J = 14,2 Hz); 4,50 - 4,80 (m, 2H); 4,67 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 7,10 - 7,45 (m, 7H); 7,72 (dt, 1 H, J = 8,6 Hz; J = 1,1 Hz); 7,93 (dt, 1H, J = 8,2 Hz; J = 1,1 Hz).

Exemplo 28

Cloridrato de 2-[3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil]-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

28a) 1-(3-Cloropropil)-4-fenilpiperidina

Foi adicionado carbonato de césio sólido (195 g ; 0,6 mmol) a uma solução de 4-fenilpiperidina (32 g; 0,2 mol), 1-bromo-3-cloropropano (40 mL; 0,4 mmol) em DMF anidra (300 mL), mantida sob agitação à temperatura ambiente. A mistura foi mantida sob agitação à mesma temperatura durante 12h. Foram adicionados água (1000 mL) e acetato de etilo (500 mL) para parar a reação. Depois de separar as fases, a fase aquosa foi extraída várias vezes com acetato de etilo (3× 500 mL). As fases orgânicas recolhidas em conjunto foram lavadas respetivamente com água (100 mL) e uma solução saturada de NaCl (100 mL), e em seguida secas sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura de hexano:acetato de etilo numa proporção de 1:1 como eluente. Deste modo foram obtidos 29,5 g de 1-(3-cloropropil)-4-fenilpiperidina como óleo incolor.

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,75 - 1,90 (m, 2H); 1,90 - 2,15 (m, 6H); 2,35 - 2,65 (m, 3H); 3,02 (dl, 2H, J = 6,4 Hz); 3,64 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 7,05 - 7,45 (m, 5H).

28b) Cloridrato de 2-[3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil]-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

Uma solução de 3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona (375 mg; 2,0 mmol) numa mistura de tetra-hidrofurano:dimetilformamida (DMF) numa proporção de 1:1 (4 mL) foi adicionada gota a gota a uma suspensão de NaH a 55% em óleo mineral (104 mg; 2,4 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (THF), mantida sob agitação à temperatura ambiente sob atmosfera de árgon. A mistura foi mantida sob agitação à mesma temperatura sob atmosfera inerte durante 1h; em seguida, foi lentamente adicionada uma solução de 1-(3-cloropropil)-4-fenilpiperidina (4,4 g; 0,015 mol) em DMF (25 mL). Assim que as adições terminaram, a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 6h. A reação foi em seguida parada por arrefecimento da mistura até à temperatura ambiente e adicionando acetato de etilo (10 mL). A mistura foi então filtrada através de um almofada de sílica gel, em seguida o solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura de clorofórmio:metanol numa proporção de 9:1 como eluente. O produto assim purificado foi dissolvido numa mistura de éter dietílico:etanol numa proporção de 10:1 (10 mL) e processado à temperatura ambiente com HCl 3M em etanol (0,33 mL). O sólido assim formado foi filtrado e cristalizado de uma mistura de isopropanol:éter diisopropílico numa proporção de 1:1. Deste modo foram obtidos 197 mg de cloridrato de 2-[3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil]-3,4-di-hidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6)δ: 10,88 (sl, 1H); 8,02 (dt, J = 1,16 Hz; J = 8,26 Hz; 1 H); 7,77 (dt, J = 0,93 Hz; J = 8,55 Hz; 1 H); 7,18 - 7,42 (m, 7H); 4,74 - 4,81 (m, 2H);

3,89 - 4,03 (m, 2H); 3,65 (t, J = 6,44 Hz; 2H); 3,57 (d, J = 11,72 Hz; 2H); 2,92 - 3,18 (m, 4H); 2,70 - 2,87 (m, 1H); 2,01 - 2,26 (m, 4H); 1,94 (d, J = 12,55 Hz; 2H).

Exemplo 31

Cloridrato de 2-[3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

O produto foi preparado utilizando o método descrito no exemplo 28b), utilizando 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona (exemplo 10c) como reagente. O produto amina foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, utilizando uma mistura de clorofórmio:etanol numa proporção de 85:15 como eluente. O produto final foi em vez disso purificado por cristalização a partir de uma mistura de isopropanol:éter diisopropílico numa proporção de 1:1. Deste modo foram obtidos 317 mg de cloridrato de 2-[3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil]-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 10,94 (sl, 1H); 7,84 (dt, J = 1,11 Hz; J = 8,34 Hz; 1 H); 7,71 (dt, J = 0,97 Hz; J = 8,63 Hz; 1 H); 7,29 - 7,40 (m, 3H); 7,16 - 7,29 (m, 4H); 4,73 (t, J = 7,02 Hz; 2H); 3,55 - 3,73 (m, 5H); 3,44 (t, J = 6,36 Hz; 2H); 2,97 - 3,21 (m, 4H); 2,83 (tt, J = 3,63 Hz; J = 12,14 Hz; 1H); 2,42 (qn, J = 6,65 Hz; 2H); 2,04 - 2,26 (m, 4H); 1,96 (d, J = 13,87 Hz; 2H).

Farmacologia

As propriedades farmacológicas dos compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção foram avaliadas pelos métodos descritos nas seguintes secções Testes A, B e C.

Teste A (*in vitro*)

A afinidade dos compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção para o recetor de serotonina 5-HT_{2A} recombinante humano foi demonstrada pela metodologia padrão de Bonhaus DW, Bach C, DeSouza A, Rich Salazar FH, Matsuoka BD, Zuppan P, Chan HW e Eglen RM (1995) em "The pharmacology and distribution of human 5-hydroxytryptamine 2B (5-HT2B) recetor gene products: comparison with 5-HT2A and 5-HT2C receptors". Br. J. Pharmacol. 115: 622 - 628.

Em particular, a ligação ao recetor de serotonina 5-HT_{2A} humano foi realizada utilizando, como material de partida, uma preparação de membranas de uma linha de células CHO-K1 recombinantes estáveis que expressam o recetor 5-HT_{2A} humano.

Os estudos de substituição foram realizados utilizando [^{3}H]-cetanserina 0,5 nM como radioligando. Esta concentração foi selecionada com base em estudos de saturação, que permitiram obter um Bmax de 0,51 pmol/mg de proteína e um Kd de 0,2 nM.

A ligação não específica foi medida na presença de mianserina 1 µM. O ensaio foi realizado em tampão de Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 37 °C), com incubação durante 1 hora a 25 °C. Os compostos de ensaio foram dissolvidos em DMSO, em seguida diluídos em tampão (concentração final de DMSO 0,01%) e aplicados em placas de 96 poços. Os compostos foram testados em duplicado numa curva concentração-resposta de 8 pontos (numa escala Logarítmica que vai desde 10^{-12} a 10^{-5} M). A cetanserina foi utilizada como composto de referência.

Após incubação, as membranas foram filtradas sobre filtros

de fibra de vidro (GF/B) (Unifilter, Packard) tratados com polietilenoimina a 0,5%. Em seguida, os filtros foram lavados com solução tampão e secos na estufa durante 30 minutos a 45 °C. O líquido de cintilação foi adicionado a cada poço, e pelo menos 16 horas depois a radioatividade foi medida durante 1 minuto utilizando um TopCount (Packard).

Os valores de IC50 para cada composto foram calculados utilizando análise de regressão não linear (software GraphPad PRISM) e as constantes de inibição Ki foram determinadas utilizando a equação descrita por Cheng Y. e Prussof W.H. (1973) "Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (I50) of an enzyme reaction." Biochem. Pharmacol. 22: 3099-3108.

Os valores da afinidade de compostos representativos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção para o recetor 5-HT_{2A} são mostrados no Quadro 2, no qual a afinidade é maior para um valor mais alto de pKi.

QUADRO 2

Composto (N°)	**5-HT_{2A} (pKi)**
1	7,71
2	5,94
5	6,16
8	8,74
10	6,56
13	6,59
16	8,14
17	7,53

Composto (N°)	5-HT_{2A} (pKi)
20	7,78
22	7,68
28	7,13
31	7,34
Cetanserina	9,65

Teste B (*in vitro*)

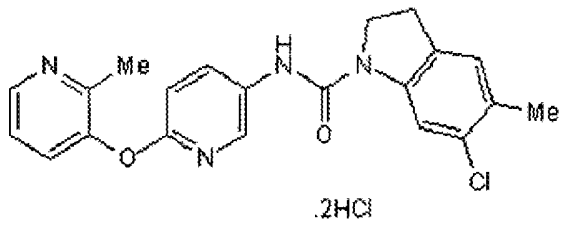
A afinidade dos compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção para o recetor de serotonina 5-HT_{2C} foi demonstrada pela metodologia padrão descrita por Wolf W.A. e Schutz J.S. (1997) em ""The serotonin 5-HT2C receptor is a prominent serotonin receptor in basal ganglia: evidence from functional studies on serotonin-mediated phosphoinositide hydrolysis." J. Neurochem. 69: 1449-1458.

Em particular, a ligação ao recetor de serotonina 5-HT_{2C} humano foi realizada utilizando, como material de partida, uma preparação de membranas da linha de células CHO-K1 recombinantes estáveis que expressam o recetor 5-HT_{2C} humano.

Os estudos de substituição foram realizados utilizando [^{3}H]-mesulergina 1 nM como radioligando. Esta concentração foi selecionada com base em estudos de saturação, os quais permitiram obter um Bmax de 4,9 pmol/mg de proteína e um Kd de 1,1 nM.

A ligação não específica foi medida na presença de mianserina 1 µM. O ensaio foi realizado em tampão Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 37 °C), 0,1% de ácido ascórbico, Pargilina 10 µM, com incubação durante 1 hora a 25 °C. Os compostos

de ensaio foram dissolvidos em DMSO, em seguida diluídos em tampão (concentração final de DMSO 0,01%) e aplicados em placas de 96 poços Os compostos foram testados em duplicado numa curva concentração-resposta de 8 pontos (numa escala Logarítmica que vai desde 10^{-12} a 10^{-5} M). O SB 242084 foi utilizado como composto de referência. O SB 242084 é um antagonista seletivo do recetor de serotonina 5-HT_{2C} fabricado e vendido pela Sigma-Aldrich que tem a seguinte fórmula estrutural:



Após incubação, as membranas foram filtradas sobre filtros de fibra de vidro (GF/B) (Unifilter, Packard) tratados com polietilenoimina a 0,5%. Em seguida, os filtros foram lavados com solução tampão e secos na estufa durante 30 minutos a 45 °C. O líquido de cintilação foi adicionado a cada poço, e pelo menos 16 horas depois a radioatividade foi medida durante 1 minuto utilizando um TopCount (Packard).

Os valores de IC50 para cada composto foram calculados utilizando uma análise de regressão não linear (software GraphPad PRISM) e as constantes de inibição Ki foram determinadas utilizando a equação descrita por Cheng Y. e Prussof W.H. (1973) "Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (I50) of an enzyme reaction." Biochem. Pharmacol. 22: 3099-3108.

Os valores de afinidade de compostos representativos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção para os recetores 5-HT_{2C} de células recombinantes humanas são mostrados no Quadro 3, no qual a afinidade é maior para um valor de pKi mais alto.

QUADRO 3

Composto (N°)	**(h)5-HT_{2C} (pKi)**
1	5,77
16	< 5
17	5,13
28	< 5
31	< 5
SB 242084	9,33

A comparação entre os valores de afinidade indicados nos Quadros 2 e 3 acima mostra que os compostos da presente invenção têm uma afinidade seletiva mais alta para os recetores 5-HT_{2A} em comparação com os recetores 5-HT_{2C}.

Teste C *(in vivo)*

As interações dos compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção com o sistema serotoninérgico foram testadas seguindo o modelo do "movimento de convulsão da cabeça" no rato, de acordo com a metodologia padrão descrita por Sztanke K., Fidecka S., Kedzierska E., Karczmarzyk Z., Pihlaja K., Matosiuk D. (2005) em "Antionociceptive activity of new imidazole carbonyl derivatives. Part 4. Synthesis and pharmacological activity of 8-aryl-3,4-dioxo-2H,8H-6,7-dihydrimidazo[2,1c][1,2,4] triazine." Eur. J. Med. Chem. 40: 127-134, e em Corne S.J., Pickering R.W., Warner B.T. (1963) "A method for assessing

the effects of drugs on the central actions of 5-hydroxytryptamine." Br. J. Pharmacol. Chemother. 20: 106-120.

Os "movimentos de convulsão da cabeça" são um abanar característico da cabeça induzido nos animais pelo aumento dos níveis centrais de serotonina.

Foram utilizados ratos CD-1 machos com 25-30 g de peso para o teste de "movimento de convulsão da cabeça". As moléculas foram suspensas numa solução aquosa de metilcelulose a 0,5% (MTC) e os animais foram tratados por via intraperitoneal com os compostos de ensaio à dose de 5 mg/kg (10 mL/kg de peso corporal). Os animais de controlo receberam o veículo sozinho (MTC) pela mesma via. Os movimentos de convulsão da cabeça, considerado como um modelo comportamental específico para a ativação de neurónios serotoninérgicos, foram induzidos por uma administração intraperitoneal de 5-hidroxitriptofano (5-HTP), um precursor da serotonina (5-HT), dissolvido numa solução de MTC a 0,5% e administrado a 300 mg/kg, 30 min após a administração dos fármacos.

O número de movimentos de convulsão da cabeça, o qual corresponde ao parâmetro de avaliação da resposta serotoninérgica, foi medido no intervalo desde 24 a 26 minutos após administração do 5-HTP.

Os valores de inibição obtidos no teste do "Movimento de Convulsão da Cabeça" com os compostos testados são mostrados na Figura 1 e no Quadro 4 seguinte.

QUADRO 4

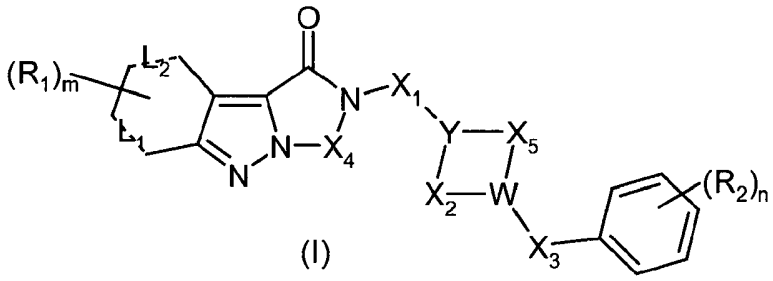
COMPOSTO	% INIBIÇÃO
1	50
8	70
16	56
17	32

Em particular, como se mostra na Figura 1, os compostos da invenção induzem uma redução no número de movimentos de convulsão da cabeça que varia entre 32 e 70 por cento, calculada em relação ao grupo tratado com veículo, o que demonstra a capacidade para antagonizar os efeitos serotoninérgicos induzidos pela administração de 5-HTP.

Lisboa, 26 de Fevereiro de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de indazole tricíclico de fórmula geral (I):



(I)

em que

Y é CH ou N;
W é CH ou N;
na condição de que pelo menos um de Y e W seja um átomo de azoto;
X_1 e X_3 podem ser independentemente uma ligação σ, uma cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, um grupo carbonilo, uma cadeia alcanoílo bivalente do tipo $-CO-(CH_2)_{1-4}-$ ou $-(CH_2)_{1-4}-CO-$, em que os átomos de hidrogénio das referidas cadeias alquilo e alcanoílo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, um ou mais grupos alquiloC_{1-3}, um ou mais grupos alcoxiloC_{1-3};
X_4 pode ser uma cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, um grupo carbonilo, uma cadeia alcanoílo bivalente do tipo $-CO-(CH_2)_{1-4}-$ ou $-(CH_2)_{1-4}-CO-$, em que os átomos de hidrogénio das referidas cadeias alquilo e alcanoílo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, um ou mais grupos alquiloC_{1-3}, um ou mais grupos alcoxiloC_{1-3};

X_2 e X_5 podem ser independentemente uma ligação σ ou uma cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 4 átomos de carbono, em que os átomos de hidrogénio da referida cadeia alquilo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, um ou mais grupos alquiloC_{1-3}, um ou mais grupos alcoxiloC_{1-3} e pelo menos um de X_2 e X_5 é diferente de ligação σ;
L_1 e L_2 podem ser independentemente uma ligação σ ou uma ligação π;
R_1 pode ser independentemente H, OH, halogéneo, CN, alquiloC_{1-3}, alcoxiloC_{1-3}, NR^iR^{ii}, NO_2, CF_3, $CONR^{iii}R^{iv}$, SO_2R^v, OCF_3, $N(R^{vi})SO_2R^{vii}$, $C(NR^{viii})N(R^{ix}R^x)$, $N(R^{xi})C(O)R^{xii}$;
R_2 pode ser independentemente H, OH, halogéneo, CN, alquiloC_{1-3}, alcoxiloC_{1-3}, hidroxialquiloC_{1-3}, aminoalquiloC_{1-3}, NR^iR^{ii}, NO_2, CF_3, $CONR^{iii}R^{iv}$, SO_2R^v, OCF_3, $N(R^{vi})SO_2R^{vii}$, $C(NR^{viii})N(R^{ix}R^x)$, $N(R^{xi})C(O)R^{xii}$;
m e n podem ser independentemente desde 1 a 3;
R^i, R^{ii}, R^{iii}, R^{iv}, R^v, R^{vi}, R^{vii}, R^{viii}, R^{ix}, R^x, R^{xi}, R^{xii} podem ser independentemente H ou alquiloC_{1-3};
e os seus sais de adição com ácidos orgânicos e inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** X_1 poder ser um grupo carbonilo, uma cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 3 átomos de carbono, uma cadeia alcanoílo bivalente do tipo $-CO-(CH_2)_{1-3}-$ ou $-(CH_2)_{1-3}-CO-$, em que os átomos de hidrogénio das referidas cadeias alquilo e alcanoílo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, ou um ou mais grupos alquiloC_{1-3}.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado por** X_3 poder ser uma ligação σ, uma

cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 3 átomos de carbono, uma cadeia alcanoílo bivalente do tipo $-CO-(CH_2)_{1-2}-$, em que os átomos de hidrogénio das referidas cadeias alquilo e alcanoílo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, ou um ou mais grupos alquiloC_{1-3}.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** X_4 poder ser uma cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 3 átomos de carbono, uma cadeia alcanoílo bivalente do tipo $-CO-(CH_2)_{1-2}-$ ou $-(CH_2)_{1-2}-CO$, em que os átomos de hidrogénio das referidas cadeias alquilo e alcanoílo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, ou um ou mais grupos alquiloC_{1-3}.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** X_2 e X_5 poderem ser uma cadeia alquilo bivalente contendo desde 1 a 3 átomos de carbono, em que os átomos de hidrogénio das referidas cadeias alquilo e alcanoílo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, ou um ou mais grupos alquiloC_{1-3}.

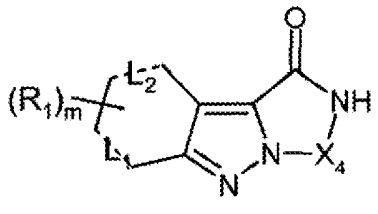
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** L_1 e L_2 poderem ser ambos uma ligação σ ou ambos uma ligação π.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** R_1 poder ser independentemente H, OH, F, Cl, CN, grupo alquiloC_{1-3}, grupo alcoxiloC_{1-3}, grupo NR^iR^{ii}, NO_2, CF_3, grupo $CONR^{iii}R^{iv}$, SO_2R^v e OCF_3.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** R_2 poder ser independentemente H, OH, F, Cl, CN, alquiloC_{1-3}, alcoxiloC_{1-3}, hidroxialquiloC_{1-3}, aminoalquiloC_{1-3}, NR^iR^{ii}, NO_2, CF_3, $CONR^{iii}R^{iv}$, SO_2R^v, OCF_3.

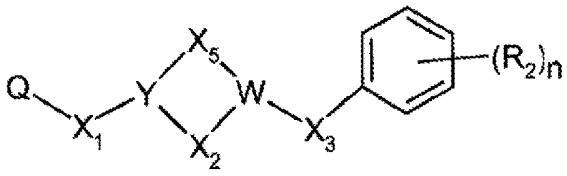
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** o ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável ser selecionado do grupo compreendendo ácido oxálico, maleico, metanossulfónico, para-toluenossulfónico, succínico, cítrico, tartárico, láctico, clorídrico, fosfórico e sulfúrico.

10. Método de preparação de um composto de indazole tricíclico de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9 anteriores, **caracterizado por compreender** (1 b) a condensação de um derivado de amida de fórmula (IV):
em que



(IV)

R_1, L_1, L_2, X_4 e m têm os significados definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 anteriores,
com um derivado de fórmula (V)
em que



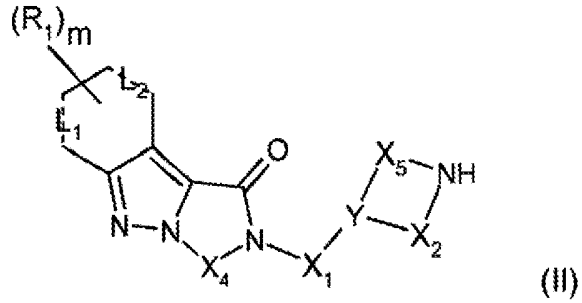
(V)

R_2, X_1, X_2, X_3, X_5, W, Y e n têm os significados definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 anteriores, e

Q é um grupo de saída selecionado do grupo compreendendo um átomo de halogéneo, um grupo mesilato ($CH_3SO_3^-$) e um grupo tosilato (p-$MePhSO_3^-$),

para dar um composto de indazole tricíclico de fórmula geral (I).

11. Método de preparação de um composto de indazole tricíclico de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9 anteriores, **caracterizado por compreender** (1a) a condensação de uma amina de fórmula (II)



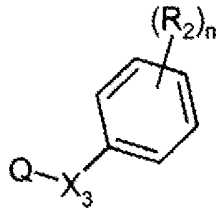
(II)

em que

X_1, X_2, X_4, X_5, Y, L_1, L_2, R_1 e m têm os significados definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 anteriores,

com um derivado de fórmula (III)

em que



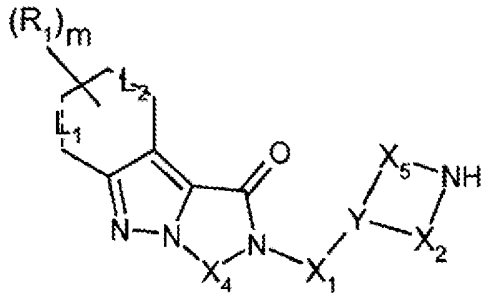
(III)

X_3, R_2 e n têm os significados definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 anteriores, e

Q é um grupo de saída selecionado do grupo compreendendo um átomo de halogéneo, um grupo mesilato ($CH_3SO_3^-$) e um grupo tosilato (p-$MePhSO_3^-$),

para dar um derivado de indazole tricíclico de fórmula geral (I).

12. Intermediário de fórmula (II): em que

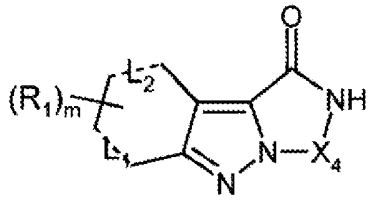


(II)

X_1, X_2, X_4, X_5, Y, L_1, L_2, R_1 e m têm os significados definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 anteriores.

13. Intermediário de fórmula (IV):

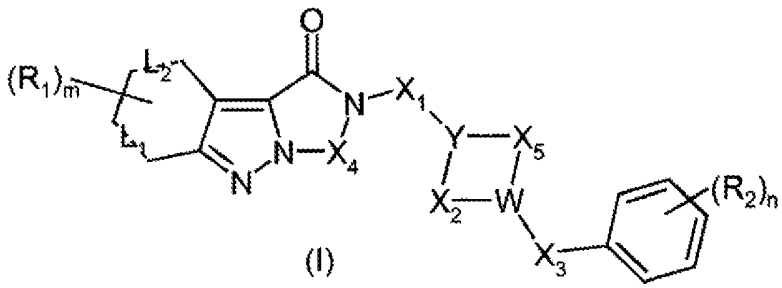
em que



(IV)

R_1, X_4 e m têm os significados definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 anteriores,
L_1 e L_2 são ligações σ,
na condição de que,
quando R_1 é H, X_4 seja diferente de CH_2CH_2.

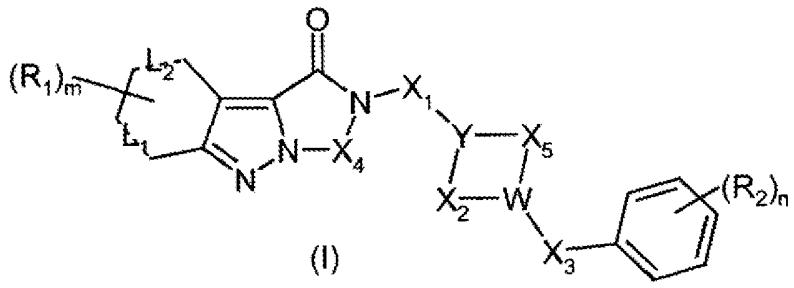
14. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de indazole tricíclico de fórmula (I)



(I)

em que Y, W, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, L_1, L_2, R_1, R_2, m e n têm os significados definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 anteriores, ou de um seu sal com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

15. Utilização do composto de indazole tricíclico de fórmula geral (I):

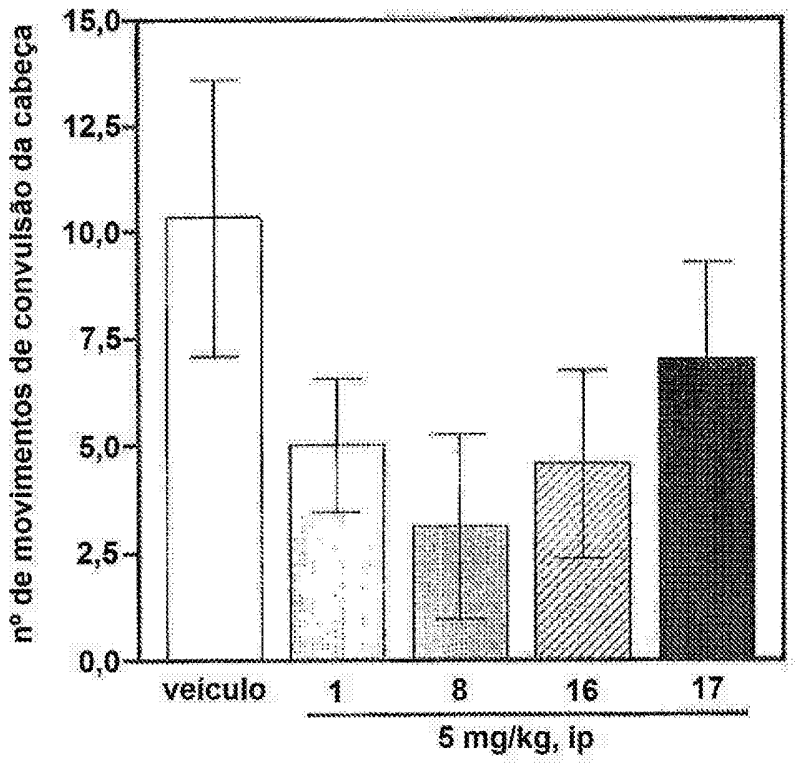


(I)

em que Y, W, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, L_1, L_2, R_1, R_2, m e n têm os significados definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 anteriores, ou de um seu sal com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento para o tratamento de um estado patológico selecionado do grupo consistindo de distúrbios do sistema nervoso central, tais como distúrbios do sono, esquizofrenia e ansiedade, distúrbios dos músculos lisos tanto do sistema gastrointestinal, tais como a síndrome do intestino irritável (IBS), obstipação intestinal crónica, diarreia e dispepsia funcional, como do sistema cardiovascular, tais como hipertensão, isquemia do miocárdio, isquemia cerebral, enxaqueca, trombose e agregação de plaquetas, e patologias oculares, tais como o glaucoma.

Lisboa, 26 de Fevereiro de 2015

Fig.1


nº de movimentos de convulsão da cabeça
15,0
12,5
10,0
7,5
5,0
2,5
0,0
veículo
1
8
16
17
5 mg/kg, ip