



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 704**

51 Int. Cl.:

C07D 217/24 (2006.01) **C07D 217/02** (2006.01)
C07D 237/28 (2006.01) **C07D 217/22** (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01) **C07D 231/56** (2006.01)
C07D 217/26 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01) **A61K 31/47** (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04780017 .2**

96 Fecha de presentación : **04.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1660455**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **Compuestos azabíclicos fusionados que inhiben el receptor vainilloide de subtipo 1 (VR1).**

30 Prioridad: **05.08.2003 US 634678**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
Chad 0377/AP6A-1, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-3500, US

72 Inventor/es: **Bayburt, Erol, K.;**
Didomenico, Stanley, Jr.;
Drizin, Irene;
Gomtsyan, Arthur, R.;;
Koenig, John, R.;
Penner, Richard, J.;
Schmidt, Robert, G., Jr.;
Turner, Sean, C.;
White, Tammie, K. y
Zheng, Guo Zhu

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 315 704 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos azabíclicos fusionados que inhiben el receptor vainilloide de subtipo 1 (VR1).

5 **Antecedentes de la técnica**

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), que son útiles para tratar trastornos causados o exacerbados por la actividad del receptor vainilloide, composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I) y son útiles para tratar el dolor, la actividad excesiva de la vejiga, y la incontinencia urinaria.

10 **Antecedentes de la invención**

Los nociceptores son neuronas aferentes (fibras C y AS) sensoriales primarias que son activadas por una amplia gama de estímulos nocivos incluyendo las modalidades química, mecánica, térmica, protónica (pH < 6). El vainilloide lipofílico, capsaicina, activa las fibras sensoriales primarias a través de un receptor de la superficie celular específico, clonado como VR1. La administración intradérmica de capsaicina está caracterizada por un ardor o sensación de calor inicial seguido de un período prolongado de analgesia. Se cree que el componente analgésico de la activación del receptor VR1 está mediado por una desensibilización inducida por capsaicina del terminal aferente sensorial primario. De este modo, los efectos antinociceptivos de larga duración de la capsaicina han impulsado el uso clínico de análogos de capsaicina como agentes analgésicos. Adicionalmente, la capsazepina, un antagonista del receptor de capsaicina puede reducir la hiperalgesia inducida por inflamación en modelos animales. Los receptores VR1 también se localizan sobre terminales aferentes sensoriales que inervan la vejiga. Se ha demostrado que la Capsaicina o la resiniferatoxina alivian los síntomas de incontinencia tras su inyección en la vejiga.

El receptor VR1 ha sido denominado “detector polimodal” de estímulos nocivos puesto que puede ser activado de varias maneras. El canal del receptor es activado por la capsaicina y otros vainilloides y así se clasifica como un canal iónico regulado por el ligando. La activación del receptor VR1 por la capsaicina puede ser bloqueada por el antagonista competitivo del receptor VR1, capsazepina. El canal también puede ser activado por protones. En condiciones ácidas suaves (pH 6-7), aumenta la afinidad de la capsaicina por el receptor, mientras que a pH <6, se produce la activación directa del canal. Además, cuando la temperatura de la membrana alcanza 43°C, se abre el canal. De este modo el calor puede regular directamente el canal en ausencia de ligando. El análogo de capsaicina, capsazepina, que es un antagonista competitivo de la capsaicina, bloquea la activación del canal en respuesta a la capsaicina, el ácido, o el calor.

El canal es un conductor de cationes no específico. El sodio y el calcio extracelular entran a través del poro del canal, dando como resultado la despolarización de la membrana celular. Esta despolarización aumenta la excitabilidad neuronal, conduciendo al desencadenamiento del potencial de acción y a la transmisión de un impulso nervioso nocivo a la médula espinal. Por añadidura, la despolarización del terminal periférico puede conducir a la liberación de péptidos inflamatorios tales como, pero no limitados a, la sustancia P y CGRP, conduciendo al aumento de sensibilización periférica del tejido.

Recientemente, dos grupos han informado sobre la generación de un ratón “con un gen anulado” que carece del receptor VR1. Estudios electrofisiológicos de neuronas sensoriales (ganglios de la raíz dorsal) de estos animales revelaron una marcada ausencia de respuestas evocadas por estímulos nocivos incluyendo la capsaicina, el calor, y la reducción del pH. Estos animales no presentaron ningún signo evidente de deterioro del comportamiento y no mostraron diferencias en respuestas a la estimulación térmica y mecánica no nociva aguda con respecto a los ratones de tipo salvaje. Los ratones VR1 (-/-) tampoco mostraron reducción de la sensibilidad a la nocicepción mecánica o térmica inducida por lesión nerviosa. No obstante, los ratones con VR1 anulado fueron insensibles a los efectos nocivos de la capsaicina intradérmica, la exposición a calor intenso (50-55°C), y fracasaron en el desarrollo térmico de hiperalgesia siguiente a la administración intradérmica de carragenano.

En la publicación WO 03/014064 y la publicación WO 02/08221 se describen compuestos que tienen actividad antagonista de VR1 y se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de VR1. En EP-A-1478363, que es una solicitud Europea anterior publicada el 28 de Agosto de 2003, se describen compuestos azabíclicos fusionados que inhiben el receptor VR1. En la publicación WO 00/50387 se describen análogos de receptores vainilloides útiles como agonistas de receptores vainilloides y analgésicos. En FR-A-1344579 se describen derivados de indol para su uso terapéutico por ejemplo en el tratamiento del asma, las enfermedades del sistema circulatorio y la depresión. Forbes IT *et al*, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 36, 1993, págs. 1104-1107 describen una indolpiridilurea como antagonista selectivo del receptor 5-HT_{1C}. Warpehoski MA *et al*, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 31, 1988, páginas 590-603, describen análogos del sistema ciclopropa[c]pirrolo[3,2-e]indol-4(5H)-ona como agentes antitumorales. Sato K *et al*, vol. 30, núm 31, 1989, páginas 4073-4076 describen la síntesis de derivados de triptófano a partir de indoles mediante reacción con aziridinas. Naruto S *et al*, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, vol. 20, núm. 10, 1972, páginas 2163-2171 describen la síntesis de derivados de ácido indolacético. Cannon JG *et al*, Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 19, 1982, páginas 1195-1199 describen la síntesis de derivados N-alquilados de 4-(2'-Aminoetil)indol. Kawasaki T *et al*, J. Chem. Soc. Chem. Commun., vol 10, 1990, páginas 781-782 describen la síntesis de 4-(2-Aminoetil)indoles. Adams EP *et al*, J. Chem. Soc. 1957, páginas 3066-3071 describen la síntesis de derivados de dialquilaminoalquilquinolina. Gall R *et al*, Helv. Chim. Acta, vol. 38, núm. 171, 1955, páginas 1421-1423 describen la síntesis de unos pocos derivados de quinolina sustituidos en la posición 8, Puijs B *et al*, Helv. Chim.

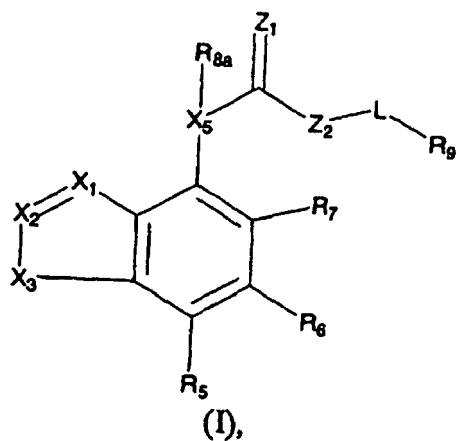
Acta, vol. 37, 1954, páginas 90-94 describen la síntesis de unos pocos derivados de ácido quinolino-8-carbónico y de ácido quinolil-(8)-acético. Kumar P *et al*, Indian Journal of Chemistry, vol. 31b, 1992, páginas 177-182 describen la síntesis de 1(3)H-imidazo[4,5-f]isoquinolinas sustituidas en la posición 2 como agentes antihelmínticos. Fieser LF *et al*, J. Am. Chem. Soc., vol 57, 1935, páginas 1840-1844 describen la síntesis de isoquinolino-5,8-hidroquinona.

5 Taurins A *et al*, Canadian Journal of Chemistry, vol. 49, núm. 24, 1971, páginas 4054-4061 describen la síntesis de tiazolo[4,5-h]- y tiazolo[5,4-f]isoquinolinas. Mooney PD *et al*, J. Med. Chem., vol. 17, núm. 11, 1974, páginas 1145-1150 describen la síntesis de tiosemicarbazonas de 5-N-alquilamino-, N,N-dialquilamino- y N-alquilacetamido-1-formilisoquinolina como agentes antitumorales potenciales. Craig JJ *et al*, J. Am. Chem. Soc., vol. 64, 1942, páginas 783-784 describen la síntesis de aminoisoquinolinas de posible interés terapéutico.

10 Los compuestos de la presente invención son antagonistas de VR1 novedosos y tienen utilidad para tratar el dolor, la actividad excesiva de la vejiga, y la incontinencia urinaria.

15 **Compendio de la presente invención**

La presente invención proporciona compuestos azabicíclicos fusionados que son útiles para inhibir el receptor VR1 en mamíferos utilizando estos compuestos, y en particular son útiles para controlar el dolor en mamíferos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen esos compuestos. Los compuestos de la presente invención son compuestos de formula (I)



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

X₁ es CR₁;

X₂ es N;

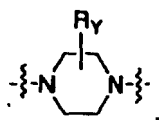
45 X₃ es NR₃;

X₅ es N;

50 Z₁ es O;

Z₂ es NH;

L se selecciona del grupo que consiste en alquenileno, alquileno, alquinileno, cicloalquileno,



60 -(CH₂)_mO(CH₂)_n-, y N(R_Y), donde el extremo izquierdo de -(CH₂)_mO(CH₂)_n- está unido a Z₂ y el extremo derecho está unido a R₉;

65 m y n son cada uno independientemente 0-6;

R_Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

ES 2 315 704 T3

5 $R_1, R_3, R_5, R_6,$ y R_7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxil, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquil-carboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(HO)C-$, $-NR_A S(O)_2 R_B$, $-S(O)_2 OR_A$, $-S(O)_2 R_B$, $-NZ_A Z_B$, $(NZ_A Z_B)$ alquilo, $(NZ_A Z_B)$ carbonilo, $(NZ_A Z_B)$ carbonilalquilo y $(NZ_A Z_B)$ sulfonilo, donde Z_A y Z_B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo, y arilalquilo;

10 R_A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R_B se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, y arilalquilo;

R_{8a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

15 R_9 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heterociclo;

donde arilo por sí mismo o como parte de otro grupo es un grupo fenilo, o un sistema anular fusionado bicíclico o tricíclico donde uno o más de los anillos fusionados es un grupo fenilo, estando dicho arilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxil, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, etilendioxi, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, metilendioxi, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $-NZ_C Z_D$, $(NZ_C Z_D)$ alquilo, $(NZ_C Z_D)$ carbonilo, $(NZ_C Z_D)$ carbonilalquilo, $(NZ_C Z_D)$ sulfonilo, $-NR_A S(O)_2 R_B$, $-S(O)_2 OR_A$ y $-S(O)_2 R_A$ donde R_A y R_B se definen independientemente como antes y Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo, dicho arilo opcionalmente sustituido adicionalmente con uno cualquiera de un grupo arilo, arilalquilo, ariloxil, ariltio, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-oxil, o heterociclo-tio adicional, donde el grupo arilo, arilalquilo, ariloxil, ariltio, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-oxil, y heterociclo-tio adicional puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxil, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquil-carboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $-NZ_C Z_D$, $(NZ_C Z_D)$ alquilo, $(NZ_C Z_D)$ carbonilo, $(NZ_C Z_D)$ carbonilalquilo, $(NZ_C Z_D)$ sulfonilo, $-NR_A S(O)_2 R_B$, $-S(O)_2 OR_A$ y $-S(O)_2 R_A$ donde R_A y R_B se definen independientemente como antes y Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo;

heterociclo por sí mismo o como parte de otro grupo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, o tricíclico, dicho heterociclo sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxil, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquil-carboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, arilalquilo, ariloxil, ariltio, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, oxo, $-NZ_C Z_D$, $(NZ_C Z_D)$ alquilo, $(NZ_C Z_D)$ carbonilo, $(NZ_C Z_D)$ carbonilalquilo, $(NZ_C Z_D)$ sulfonilo, $-NR_A S(O)_2 R_B$, $-S(O)_2 OR_A$ y $-S(O)_2 R_A$ donde R_A y R_B se definen independientemente como antes y Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo, dicho heterociclo opcionalmente sustituido adicionalmente con uno cualquiera de un grupo arilo, arilalquilo, ariloxil, ariltio, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-oxil, o heterociclo-tio adicional, donde el grupo arilo, arilalquilo, ariloxil, ariltio, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-oxil, y heterociclo-tio adicional puede estar sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxil, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, etilendioxi, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $-NZ_C Z_D$, $(NZ_C Z_D)$ alquilo, $(NZ_C Z_D)$ carbonilo, $(NZ_C Z_D)$ carbonilalquilo, $(NZ_C Z_D)$ sulfonilo, $-NR_A S(O)_2 R_B$, $-S(O)_2 OR_A$ y $-S(O)_2 R_A$ donde R_A y R_B se definen independientemente como antes y Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo;

cicloalquilo por sí mismo o como parte de otro grupo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, o tricíclico, estando dicho cicloalquilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxil, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquil-carboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, etilendioxi, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $-NZ_C Z_D$, $(NZ_C Z_D)$ alquilo, $(NZ_C Z_D)$ carbonilo, $(NZ_C Z_D)$ carbonilalquilo, $(NZ_C Z_D)$ sulfonilo, $-NR_A S(O)_2 R_B$, $-S(O)_2 OR_A$, y $-S(O)_2 R_A$ donde R_A y R_B se definen independientemente como antes y Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo;

donde dicho grupo arilo o heterociclo R_9 está sustituido con un heterociclo seleccionado entre 2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-ilo y 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo además de cualquier sustituyente opcional definido antes;

ES 2 315 704 T3

o dicho compuesto se selecciona entre

- 4-({[(1-naftilmetil)amino]carbonil}amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo;
- 5 4-({[(1,1'-bifenil-3-ilmetil)amino]carbonil}amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo;
- 4-({[(2-clorobencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo;
- 10 4-({[[2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]amino}carbonil]-amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo;
- N-1H-indazol-4-il-N'-(1-naftilmetil)urea;
- N-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 15 N-(2-clorobencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-1H-indazol-4-il-N'-(3-fenilpropil)urea;
- 20 N-[2-(2,4-dimetilfenil)etil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 25 N-1H-indazol-4-il-N'-[2-(4-metilfenil)etil]urea;
- N-[4-azepan-1-il-3-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-[4-azepan-1-il-2-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 30 N-1H-indazol-4-il-N'-{[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}urea;
- N-(3-cloro-4-azepan-1-ilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 35 N-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-(3-bromo-4-fluorobencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-(2,4-dimetilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 40 N-(4-clorobencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 45 N-1H-indazol-4-il-N'-(4-metilbencil)urea;
- N-1H-indazol-4-il-N'-[3-(trifluorometoxi)bencil]urea;
- N-(3-cloro-4-fluorobencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 50 N-(3,4-dimetilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 55 N-(2-cloro-4-azepan-1-ilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-(2,3-diclorobencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-1H-indazol-4-il-N'-{4-[(trifluorometil)tiolbencil]urea};
- 60 N-1H-indazol-4-il-N'-[3-(trifluorometil)bencil]urea;
- N-(3,5-difluoro-4-azepan-1-ilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 65 N-(4-clorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;
- N-(4-terc-butilbencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;

ES 2 315 704 T3

N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;

N-[4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;

5 N-(1-metil-1H-indazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-piperazinocarboxamida;

N-(3,4-diclorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;

N-(2,4-diclorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;

10 N-(4-etilbencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;

N-(2-clorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;

15 N-(4-fluorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;

N-(2-fluorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;

N-[1-(4-bromofenil)etil]-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;

20 N-(1-metil-1H-indazol-4-il)-N'-{4-[(trifluorometil)tio]-bencil}urea;

N-(4-terc-butilbencil)-N'-(7-metil-1H-indazol-4-il)urea;

25 N-(7-metil-1H-indazol-4-il)-N'-[4-(trifluorometil)bencil]urea; y

N-(7-metil-1H-indazol-4-il)-N'-{4-[(trifluorometil)tio]-bencil}urea.

Descripción detallada de la presente invención

30 En la realización principal, se describen compuestos como los definidos antes.

En una realización de la invención de acuerdo con la fórmula (I),

35 R_{8a} , R_1 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno;

L es alquileo donde el alquileo es $-CH_2-$;

R_9 es arilo donde dicho arilo es 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)fenilo; y

40 R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alcóxicarbonilo.

En otra realización de la invención de acuerdo con la fórmula (I),

45 R_{8a} , R_1 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno;

L es alquileo donde el alquileo es $-CH_2-$;

50 R_9 es arilo donde dicho arilo es 2-cloro-4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)fenilo; y

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alcóxicarbonilo.

En otra realización de la invención de acuerdo con la fórmula (I),

55 R_1 , R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno;

R_5 es alquilo;

60 L es alquileo;

R_9 es arilo donde dicho arilo es fenilo sustituido con 2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-ilo o 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo y sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alquilo, alquilsulfonilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, metilendioxi, y

65 $-NZ_CZ_D$; y

Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

ES 2 315 704 T3

En otra realización de la invención de acuerdo con la fórmula (I),

R₁, R₆ y R₇ son cada uno hidrógeno;

5 R₅ es alquilo;

L es alquileno; y

10 R₉ es arilo donde dicho arilo se selecciona del grupo que consiste en naftilo y fenilo.

En otra realización de la invención de acuerdo con la fórmula (I),

15 R₁, R₅, R₆ y R₇ son cada uno hidrógeno;

L es alquileno; y

20 R₉ es heterociclo donde dicho heterociclo es piridinilo sustituido con 2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-ilo o 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo y sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alquilo, alquilsulfonilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, metilendioxi, y -NZ_CZ_D.

En otra realización de la invención de acuerdo con la fórmula (I),

25 L es



y

35 R₉ es heterociclo.

En otra realización de la invención de acuerdo con la fórmula (I),

40 R₁, R₅, R₆ y R₇ son cada uno hidrógeno;

L es



50 R₉ es heterociclo donde dicho heterociclo es piridinilo sustituido con 2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-ilo o 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo y sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alquilo, alquilsulfonilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, metilendioxi, y -NZ_CZ_D; y

55 Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

En otra realización de la invención, los compuestos se seleccionan entre

60 N-[4-(2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-il)-2-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-fluorobencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;

65 N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3,5-difluorobencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;

4-([4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-clorobencil]amino)carbonil)amino]1H-indazolo-1-carboxilato de metilo;

ES 2 315 704 T3

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-clorobencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;

4-[(4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)bencil)amino]carbonilamino]-1H-indazol-1-carboxilato de metilo;

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-clorobencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea; y

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea.

Otra realización de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar un trastorno donde el trastorno es aliviado inhibiendo un receptor del subtipo 1 de receptores vainilloides (VRI) en un mamífero anfitrión que necesite tal tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para controlar el dolor en un mamífero anfitrión que necesite tal tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar la incontinencia urinaria en un mamífero anfitrión que necesite tal tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar la actividad excesiva de la vejiga en un mamífero anfitrión que necesite tal tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar la hiperalgesia térmica inflamatoria en un mamífero anfitrión que necesite tal tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definición de Términos

Según se utilizan en esta memoria y en las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

El término "alqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no están limitados a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

El término "alquenoileno" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono que contienen al menos un enlace doble. Los ejemplos representativos de alquenoileno incluyen, pero no están limitados a, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

El término "alcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alcoxialcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero no están limitados a, metoximetoxi, etoximetoxi y 2-etoxietoxi.

El término "alcoxialquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no están limitados a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como

ES 2 315 704 T3

se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcocarbonilo incluyen, pero no están limitados a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.

El término “alcocarbonilalquilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcocarbonilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcocarbonilalquilo incluyen, pero no están limitados a, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, y 2-terc-butoxicarboniletilo.

El término “alquilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

El término “alquilcarbonilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no están limitados a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El término “alquilcarbonilalquilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen, pero no están limitados a, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo, y 3-oxopentilo.

El término “alquilcarboniloxi” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no están limitados a, acetiloxi, etilcarboniloxi, y terc-butilcarboniloxi.

El término “alquileno” significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero no están limitados a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, y $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}(\text{R}_z)(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q son independientemente 0-4 y R_z se selecciona del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, e hidroxilo. Un grupo arilo preferido es fenilo.

El término “alquilsulfonilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no están limitados a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término “alquiltio” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no están limitados a, metilsulfanilo, etilsulfanilo, terc-butilsulfanilo, y hexilsulfanilo.

El término “alquinilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no están limitados a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

El término “alquinileno” significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono que contienen al menos un enlace triple. Los ejemplos representativos de alquinileno incluyen, pero no están limitados a, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, y $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

El término “arilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo fenilo, o un sistema anular fusionado bicíclico o tricíclico donde uno o más de los anillos fusionados es un grupo fenilo. Los sistemas anulares fusionados bicíclicos se ilustran mediante un grupo fenilo fusionado a un grupo cicloalquilo, como se ha definido en la presente memoria, o a otro grupo fenilo. Los sistemas anulares fusionados tricíclicos se ilustran mediante un sistema anular fusionado bicíclico fusionado a un grupo cicloalquilo, como se ha definido en la presente memoria, o a otro grupo fenilo. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero no están limitados a, antraceno, azuleno, fluoreno, indano, indeno, nafto, fenilo y tetrahidronafto.

A no ser que se especifique lo contrario, los grupos arilo pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcóxialcoxi, alcóxialquilo, alcocarbonilo, alcocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquil-carboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, etilendioxi, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, metilendioxi, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $-\text{NZ}_C\text{Z}_D$, $(\text{NZ}_C\text{Z}_D)\text{alquilo}$, $(\text{NZ}_C\text{Z}_D)\text{carbonilo}$, $(\text{NZ}_C\text{Z}_D)\text{carbonilalquilo}$, $(\text{NZ}_C\text{Z}_D)\text{sulfonilo}$, $-\text{NR}_A\text{S}(\text{O})_2\text{R}_B$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_A$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_A$ donde R_A y R_B son como se ha definido en la presente memoria. Los grupos arilo pueden estar sustituidos adicio-

ES 2 315 704 T3

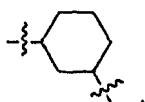
Los grupos cicloalquilo de esta invención pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcocalcoxi, alcocalquilo, alcocalcarbonilo, alcocalcarbonilalquilo, alquilo, alquilarcarbonilo, alquilarcarbonilalquilo, alquilarcarboniloxi, alquil-sulfonilo, alquiltio, alquino, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $-NZ_CZ_D$, (NZ_CZ_D) alquilo, (NZ_CZ_D) carbonilo, (NZ_CZ_D) carbonilalquilo, (NZ_CZ_D) sulfonilo, $-NR_A S(O)_2R_B$, $-S(O)_2OR_A$, y $-S(O)_2R_A$ donde R_A y R_B son como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, 6,6-dimetilbicyclo[3,1,1]heptilo, 6,6-dimetilbicyclo-[3,1,1]hept-2-ilo, 4-terc-butilciclohexilo, y 4-(trifluorometil)ciclohexilo.

El término “cicloalquilalquilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y 4-ciclo-heptilbutilo.

El término “cicloalquileno” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo divalente derivado de un grupo cicloalquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquileno incluyen, pero no están limitados a



y



El término “etilendioxi” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-O(CH_2)_2O-$ donde los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de carbono formando un anillo de 5 miembros o los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están anclados al radical molecular de origen a través de dos átomos de carbono adyacentes formando un anillo de seis miembros.

El término “formilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-C(O)H$.

El término “formilalquilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo formilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de formilalquilo incluyen, pero no están limitados a, formilmetilo y 2-formiletilo.

El término “halo” o “halógeno” según se utiliza en la presente memoria, significa $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

El término “haloalcoxi” según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no están limitados a, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, 2-cloro-3-fluoropentiloxi, y pentafluoroetoxi.

El término “haloalquilo” según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término “haloalquiltio” según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquiltio, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalquiltio incluyen, pero no están limitados a, trifluorometiltio.

El término “heterociclo” o “heterocíclico” según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular monocíclico, bicíclico, o tricíclico. Los sistemas anulares monocíclicos se ilustran mediante cualquier anillo de 3 o 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; o un anillo de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno, dos, o tres heteroátomos donde los heteroátomos se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros tiene 0-2 enlaces dobles y el anillo de 6 y 7 miembros tiene 0-3 enlaces dobles. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares monocíclicos incluyen, pero no están limitados a, azetidino, azepano, aziridino, diazepino, 1,3-dioxolano, dioxano, ditiano, furilo, imidazolilo, imidazolino, imidazolidino, isotiazolilo, isotiazolino, isotiazolidino, isoxazolilo, isoxazolino, isoxazoli-

dinilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrazinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tienilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolinosulfona),
 5 tiopiranilo, triazinilo, triazolilo, y tritiano. Los sistemas anulares bicíclicos se ilustran mediante cualquiera de los sistemas anulares monocíclicos anteriores fusionado a un grupo arilo como se ha definido en la presente memoria, un grupo cicloalquilo como se ha definido en la presente memoria, u otro sistema anular monocíclico. Adicionalmente, los sistemas anulares bicíclicos se ilustran mediante un sistema anular monocíclico unido mediante puentes en el que dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular monocíclico están unidos por un grupo alquile-
 10 no. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, 2-azabicciclo [2,2,1]heptilo, 8-azabicciclo[3,2,1]octilo, benzimidazolilo, benzodioxinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, cinolinilo, indazolilo, indolilo, 2,3-dihidroindolilo, indolizínilo, naftiridinilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, piranopiridinilo, quinolinilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, y tiopiranopiridinilo. Los sistemas anulares tricíclicos se ilustran mediante cualquiera de los sistemas anulares bicíclicos anteriores fusionado a un grupo arilo como se ha definido en la presente memoria, un grupo cicloalquilo como se ha definido en la presente memoria, o un sistema anular monocíclico. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares tricíclicos incluyen, pero no están limitados a, acridinilo, carbazolilo, carbolinilo, dibenzo[b,d]furanilo, dibenzo[b,d]tienilo, nafto[2,3-b]furan, nafto[2,3-b]tienilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tiantrenilo, tioxantenilo y xantenilo.

A no ser que se especifique de otro modo, los heterociclos pueden estar sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquil-carboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, oxo, -NZ_CZ_D, (NZ_CZ_D)alquilo, (NZ_CZ_D)carbonilo, (NZ_CZ_D)carbonilalquilo, (NZ_CZ_D)sulfonilo, -NR_AS(O)₂R_B, -S(O)₂OR_A y -S(O)₂R_A donde R_A y R_B son como se ha definido en la presente memoria. Los heterociclos pueden estar sustituidos adicionalmente con uno cualquiera de un grupo arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-oxi, o heterociclo-tio adicional, como se ha definido en la presente memoria, donde el grupo arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-oxi, y heterociclo-tio adicional puede estar sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquil-carboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, etilendioxo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, -NZ_CZ_D, (NZ_CZ_D)alquilo, (NZ_CZ_D)carbonilo, (NZ_CZ_D)carbonilalquilo, (NZ_CZ_D)sulfonilo, -NR_AS(O)₂R_B, -S(O)₂OR_A y -S(O)₂R_A donde R_A y R_B son como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, 2,6-dimetilmorfolinilo, 4-(3-clorofenil)-1-piperazinilo, 4-(3,4-dimetilfenil)-1-piperazinilo, 4-(4-clorofenil)-1-piperazinilo, 4-(4-metilfenil)-3-metil-1-piperazinilo, 4-(2,3-dimetilfenil)-1-piperazinilo, 4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinilo, 4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinilo, 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinilo, 4-(4-bromofenil)-1-piperazinilo, 4-[4-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-piperazinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 5-(trifluorometil)-2-piridinilo, 6-(trifluorometil)-3-piridinilo.

El término “heterocicloalquilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un heterociclo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heterocicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, piridin-3-ilmetilo y 2-pirimidin-2-ilpropilo.

El término “heterociclo-oxi” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heterocíclico, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de heterociclo-oxi incluyen, pero no están limitados a, piridin-3-iloxi y quinolin-3-iloxi.

El término “heterociclo-tio” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heterocíclico, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de heterociclo-tio incluyen, pero no están limitados a, piridin-3-ilsulfanilo y quinolin-3-ilsulfanilo.

El término “hidroxilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -OH.

El término “hidroxialquilo” según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un grupo hidroxilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxihéptilo.

El término “mercapto” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -SH.

El término “mercaptoalquilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo mercapto, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de mercaptoalquilo incluyen, pero no están limitados a, 2-mercaptoetilo y 3-mercaptopropilo.

ES 2 315 704 T3

El término “metilendioxi” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-OCH_2O-$ donde los átomos de oxígeno de metilendioxi están anclados al radical molecular de origen a través de dos átomos de carbono adyacentes.

El término “nitro” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-NO_2$.

El término “ $-NZ_AZ_B$ ” según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos, Z_A y Z_B , que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno. Z_A y Z_B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de $-NZ_AZ_B$ incluyen, pero no están limitados a, amino, metilamino, acetilamino, bencilamino, fenilamino, y acetilmetilamino.

El término “ (NZ_AZ_B) alquilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-NZ_AZ_B$, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (NZ_AZ_B) alquilo incluyen, pero no están limitados a, aminometilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo y (etilmetilamino)metilo.

El término “ (NZ_AZ_B) carbonilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-NZ_AZ_B$, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (NZ_AZ_B) carbonilo incluyen, pero no están limitados a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término “ (NZ_AZ_B) carbonilalquilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo (NZ_AZ_B) carbonilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (NZ_AZ_B) carbonilalquilo incluyen, pero no están limitados a, (aminocarbonil)metilo, 2-(metilamino)carbonil)etilo y ((dimetilamino)carbonil)metilo.

El término “ (NZ_AZ_B) sulfonilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-NZ_AZ_B$, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (NZ_AZ_B) sulfonilo incluyen, pero no están limitados a, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo. El término “ $-NZ_AZ_B$ ” según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos, Z_A y Z_B , que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno. Z_A y Z_B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de $-NZ_AZ_B$ incluyen, pero no están limitados a, amino, metilamino, acetilamino, bencilamino, fenilamino, y acetilmetilamino.

El término “ $-NZ_CZ_D$ ” según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos, Z_C y Z_D , que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno. Z_C y Z_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de $-NZ_CZ_D$ incluyen, pero no están limitados a, amino, metilamino, acetilamino, bencilamino, fenilamino, y acetilmetilamino.

El término “ (NZ_CZ_D) alquilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-NZ_CZ_D$, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (NZ_CZ_D) alquilo incluyen, pero no están limitados a, aminometilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo y (etilmetilamino)metilo.

El término “ (NZ_CZ_D) carbonilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-NZ_CZ_D$, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (NZ_CZ_D) carbonilo incluyen, pero no están limitados a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término “ (NZ_CZ_D) carbonilalquilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo (NZ_CZ_D) carbonilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (NZ_CZ_D) carbonilalquilo incluyen, pero no están limitados a, (aminocarbonil)metilo, 2-(metilamino)carbonil)etilo y ((dimetilamino)carbonil)metilo.

El término “ (NZ_CZ_D) sulfonilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-NZ_CZ_D$, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (NZ_CZ_D) sulfonilo incluyen, pero no están limitados a, aminosulfonilo (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

El término “oxo” según se utiliza en la presente memoria, significa $=O$.

El término “sulfonilo” según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-S(O)_2-$.

*Datos In Vitro**Determinación de las Potencias de Inhibición*

5 El medio de Eagle modificado por Dulbecco (D-MEM) (con 4,5 mg/mL de glucosa) y el suero bovino fetal se obtuvieron de Hyclone Laboratories, Inc. (Logan, Utah). La solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (D-PBS) (con 1 mg/mL de glucosa y 3,6 mg/l de piruvato de Na) (sin rojo fenol), la L-glutamina, la higromicina B, y la Lipofectamina[®] se obtuvieron de Life Technologies (Grand Island, NY). El G418-sulfato se obtuvo de Calbiochem-Novabiochem Corp. (San Diego, CA). La capsaicina (8-metil-N-vainillil-6-nonenamida) se obtuvo de Sigma-Aldrich, 10 Co. (St. Louis, MO). La fluo-4 AM (N-[4-[6-[(acetiloxi)metoxi]-2,7-difluoro-3-oxo-3H-xanten-9-il]-2-[2-[2-[bis[2-[(acetiloxi)metoxi]-2-oxietil]amino]-5-metilfenoxi]etoxi]fenil]-N-[2-[(acetiloxi)metoxi]-2-oxietil]-glicina, ester (acetiloxi)metílico) se adquirió de Molecular Probes (Eugene, OR).

15 Los ADNc para el receptor VR1 humano se aislaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de ARN poli A⁺ de intestino delgado humano suministrada por Clontech (Palo Alto, CA) utilizando cebadores diseñados circundando los codones de iniciación y terminación idénticos a los de las secuencias publicadas (Hayes *et al.* Pain 88: 205-215, 2000). Los productos de la PCR del ADNc resultantes se subclonaron en el vector de expresión en mamíferos pCIneo (Promega) y se secuenciaron completamente utilizando reactivos terminadores con colorantes fluorescentes (Prism, Perkin-Elmer Applied Biosystems Division) y un secuenciador de ADN Modelo 20 373 o un analizador genético Modelo 310 de Perkin-Elmer Applied Biosystems. Los plásmidos de expresión que codifican el ADNc humano de hVR1 se transfecaron individualmente en células de astrocitos humanos 1321N1 utilizando Lipofectamina[®]. Cuarenta y ocho horas después de la transfección, se seleccionaron las células resistentes a la neomicina con medio de crecimiento que contenía 800 µg/mL de Geneticina (Gibco BRL). Las colonias individuales supervivientes se aislaron y escrutaron en busca de actividad del receptor VR1. Las células que expresan los receptores 25 VR1 homoméricos recombinantes se mantuvieron a 37°C en D-MEM que contenía L-glutamina 4 mM, 300 µg/mL de G418 (Calbiochem) y suero bovino fetal al 10% en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5%.

30 La actividad funcional de los compuestos en el receptor VR1 se determinó con un análisis de flujo de Ca²⁺ y la medición de los niveles de Ca²⁺ intracelular ([Ca²⁺]_i). Todos los compuestos se sometieron a ensayo a lo largo de un intervalo de concentración semilogarítmico de 11 puntos. Las soluciones de compuesto se prepararon en D-PBS (concentración final 4x), y se diluyeron seriadamente a través de placas para el cultivo de tejidos de fondo en v de 96 pocillos utilizando una estación de trabajo automatizada robótica Biomek 2000 (Beckman-Coulter, Inc., Fullerton, CA). También se preparó una solución 0,2 µM del agonista de VR1 capsaicina en D-PBS. Se utilizó el colorante quelante de Ca²⁺ fluorescente fluo-4 como indicador de los niveles relativos de [Ca²⁺]_i en un formato de 96 pocillos 35 utilizando un Lector de Placas de Imágenes Fluorescentes [Fluorescence Imaging Plate Reader (FLIPR)] (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las células se desarrollaron hasta la confluencia en placas para el cultivo de tejidos con pared de color negro de 96 pocillos. Después, antes del análisis, las células se cargaron con 100 µL por pocillo de fluo-4 AM (2 µM, en D-PBS) durante 1-2 horas a 23°C. Se realizó el lavado de las células para eliminar el fluo-4 AM extracelular (2 x 1 mL de D-PBS por pocillo), y después de eso, las células se colocaron en la cámara de lectura del instrumento FLIPR. Se añadieron 50 µL de las soluciones de compuesto a las células a la marca de tiempo de 10 segundos de la ronda experimental. Después, al cabo de un retraso de tiempo de 3 minutos, se añadieron 50 µL de la solución de capsaicina a la marca de tiempo de 190 segundos (concentración final 0,05 µM) (volumen final = 200 µL) para sensibilizar el receptor VR1. El tiempo de duración de la ronda experimental fue de 240 segundos. Se realizaron 40 lecturas de fluorescencia a intervalos de 1 a 5 segundos en el transcurso de la ronda experimental. El incremento del pico en unidades de fluorescencia relativas (menos la línea base) se calculó desde de la marca de tiempo de 190 segundos hasta el final de la ronda experimental, y se expresó como un porcentaje de la respuesta a la capsaicina 0,05 µM (control). Los ajustes de la curva de los datos se resolvieron utilizando una ecuación de Hill logística de cuatro parámetros en GraphPad Prism[®] (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), y se calcularon los valores de CI₅₀.

50 Se encontró que los compuestos de la presente invención eran antagonistas del receptor del subtipo 1 de receptores vainilloides (VR1) con CI₅₀ de 1000 nM a 0,1 nM. En un intervalo preferido, los compuestos sometidos a ensayo tuvieron CI₅₀ de 500 nM a 0,1 nM. En un intervalo más preferido, los compuestos sometidos a ensayo tuvieron CI₅₀ de 50 nM a 0,1 nM.

*Datos In Vivo**Determinación del Efecto Antinociceptivo*

60 Los experimentos se realizaron en 400 ratones 129J macho adultos (Jackson laboratories, Bar Harbor, ME), con un peso de 20-25 g. Los ratones se criaron en un vivarium, mantenido a 22°C, con un ciclo de luz-oscuridad alternante de 12 horas con alimento y agua disponibles *ad libitum*. Todos los experimentos se realizaron durante el ciclo de luz. Los animales se dividieron al azar en grupos separados de 10 ratones cada uno. Cada animal se utilizó únicamente en un experimento y se sacrificó inmediatamente después de la finalización del experimento. Todas las manipulaciones de los animales y los procedimientos experimentales fueron aprobados por un comité del IACUC.

65 El ensayo antinociceptivo utilizado fue una modificación del análisis de constricción abdominal descrito por Collier, *et al.*, Br. J. Pharmacol. Chemother. 32 (1968) 295-310. Cada animal recibió una inyección intraperitoneal (i.p.) de 0,3 mL de ácido acético al 0,6% en solución salina normal para evocar la molestia. Los animales se colocaron

ES 2 315 704 T3

separadamente en cilindros transparentes para la observación y cuantificación de la constricción abdominal. La constricción abdominal se definió como una constricción y elongación suave que pasa caudalmente a lo largo de la pared abdominal, acompañada de un leve retorcimiento del tronco y seguido de extensión bilateral de los miembros traseros. El número total de constricciones abdominales se registró de 5 a 20 minutos después de la inyección de ácido acético.

5 Las DE₅₀ se determinaron basándose en la inyección i.p.

Se encontró que los compuestos de la presente invención sometidos a ensayo tienen efectos antinociceptivos con DE₅₀ de 1 mg/kg a 500 mg/kg.

10 Los datos *in vitro* e *in vivo* demuestran que los compuestos de la presente invención tienen un efecto antagónico sobre el receptor VR1 y son útiles para tratar el dolor.

15 Los compuestos de la presente invención, como antagonistas de VR1, son útiles también para aliviar o prevenir trastornos adicionales que son afectados por los receptores VR1 tales como, pero no limitados a, hiperalgesia térmica inflamatoria, actividad excesiva de la vejiga, e incontinencia urinaria.

20 Los compuestos de la presente invención, incluyendo pero no limitados a los especificados en los ejemplos, se pueden utilizar para tratar el dolor como demostraron Nolano, M. *et al.*, Pain 81 (1999) 135; Caterina, M.J. y Julius, D., Annu. Rev. Neurosci. 24, (2001) 487-517; Caterina, M.J. *et al.*, Science 288 (2000) 306-313; Caterina, M.J. *et al.*, Nature 389 (1997) 816-824,

25 Los compuestos de la presente invención, incluyendo pero no limitados a los especificados en los ejemplos, se pueden utilizar para tratar la actividad excesiva de la vejiga y/o la incontinencia urinaria como demostró Fowler, C. Urology 55 (2000) 60.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo pero no limitados a los especificados en los ejemplos, se pueden utilizar para tratar la hiperalgesia térmica inflamatoria como demostraron Davis, J. *et al.*, Nature 405 (2000) 183-187.

30 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas comprenden compuestos de la presente invención que se pueden formular junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

35 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros mamíferos oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intra-peritonealmente, tópicamente (por ejemplo mediante polvos, pomadas o gotas), bucalmente o en forma de una pulverización nasal u oral. El término "parenteralmente", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a los modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

40 El término "portador farmacéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente memoria, significa una carga, diluyente, sustancia encapsulante o coadyuvante de formulación sólido, semisólido o líquido inerte no tóxico, de cualquier tipo. Algunos ejemplos de las sustancias que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero no limitados a, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero no limitados a, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero no limitados a, carboximetilcelulosa
45 sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero no limitados a, manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como, pero no limitados a, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como, pero no limitados a, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como, pero no limitados a, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico;
50 agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero no limitados a, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el
55 criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para su inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles inmediatamente antes de su uso. Los ejemplos de los portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de sustancias de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

65 Estas composiciones pueden contener también coadyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsorbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio

ES 2 315 704 T3

y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede ocasionar mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de una sustancia cristalina o amorfa con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectable se elaboran formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación de fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones de depósito inyectable se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación líquidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil-pirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humidificantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes tamponadores.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina dura y blanda cargadas utilizando portadores tales como lactosa o galactosa así como polietilenglicoles de elevado peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y también pueden tener una composición tal que libere el ingrediente o los ingredientes activos sólo, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de las composiciones de imbibición que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos pueden estar también en forma micro-encapsuladas, si fuera apropiado, con uno o más de los portadores anteriormente mencionados.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilen-glicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también coadyuvantes tales como agentes humidificantes, emulsionantes y suspensores, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen-sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con portadores no irritantes adecuados o portadores tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

ES 2 315 704 T3

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas están derivados generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares, que son dispersados en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas.

5 Las composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos naturales y sintéticos y las fosfatidilcolinas (lecitinas) utilizados separadamente o juntos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), págs. 33 y siguientes.

10 Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y los conservantes, tampones o propelentes necesarios cualesquiera que puedan ser requeridos. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, las pomadas oculares, los polvos y las soluciones están dentro del alcance de esta invención.

Los niveles de dosificación reales de las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar para obtener una cantidad del compuesto o de los compuestos activos que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración concretos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la ruta de administración, la gravedad de la afección que esté siendo tratada y la afección y el historial médico previo del paciente que esté siendo tratado.

15 Cuando se utilizan en los tratamientos anteriores o en otros, se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente invención en forma pura o, cuando existan tales formas, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Se entenderá, no obstante, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico que atienda dentro del alcance del criterio médico lógico. El nivel de dosificación terapéuticamente específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que esté siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados combinados o coincidentemente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" representa aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico lógico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, indebidas y son conmensuradas con una razón beneficio/riesgo razonable.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en (*J. Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66 páginas 1 y siguientes., 1977). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención o separadamente haciendo reaccionar una funcionalidad de la base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no están limitadas a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmiato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno alcalino pueden ser cuaternarizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De ese modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite. Los ejemplos de los ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbenzenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

30 Las sales de adición de bases se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de esta invención haciendo reaccionar un radical que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como, pero no limitada a, el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, pero no limitados a, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y cationes amonio cuaternario, y amina no tóxicos incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

ES 2 315 704 T3

El término “profármaco farmacéuticamente aceptable” o “profármaco”, según se utiliza en la presente memoria, representa aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del criterio médico lógico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, indebidas, conmensurados con una razón beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido. Los profármacos de los compuestos de la presente invención se pueden transformar rápidamente *in vivo* en los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, 4-[[[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]amino]-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo, 4-[[[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]-amino]-1H-indazolo-1-carboxilato de etilo, 4-[[[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]amino]-1H-indazolo-1-carboxilato de terc-butilo, 4-[[[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-cloro-bencil]amino]carbonil]amino]-1H-indazolo-1-carboxilato de terc-butilo, 4-[[[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-clorobencil]amino]carbonil]amino]-1H-indazolo-1-carboxilato de etilo, y 4-[[[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-clorobencil]amino]carbonil]amino]-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo.

La presente invención contempla compuestos de fórmula (I) formados mediante métodos sintéticos o formados mediante biotransformación *in vivo* de un profármaco.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como los hemi-hidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como el agua y el etanol entre otros son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la invención.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrados a un ser humano u otro animal inferior puede oscilar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día. Para los fines de la administración oral, las dosis más preferibles se pueden encontrar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis para los fines de su administración; por consiguiente, las composiciones de una sola dosis pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

Los compuestos de la presente invención fueron nombrados mediante ACD/ChemSketch versión 5.0 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada) o se les pusieron nombres que parecieron ser concordantes con la nomenclatura ACD.

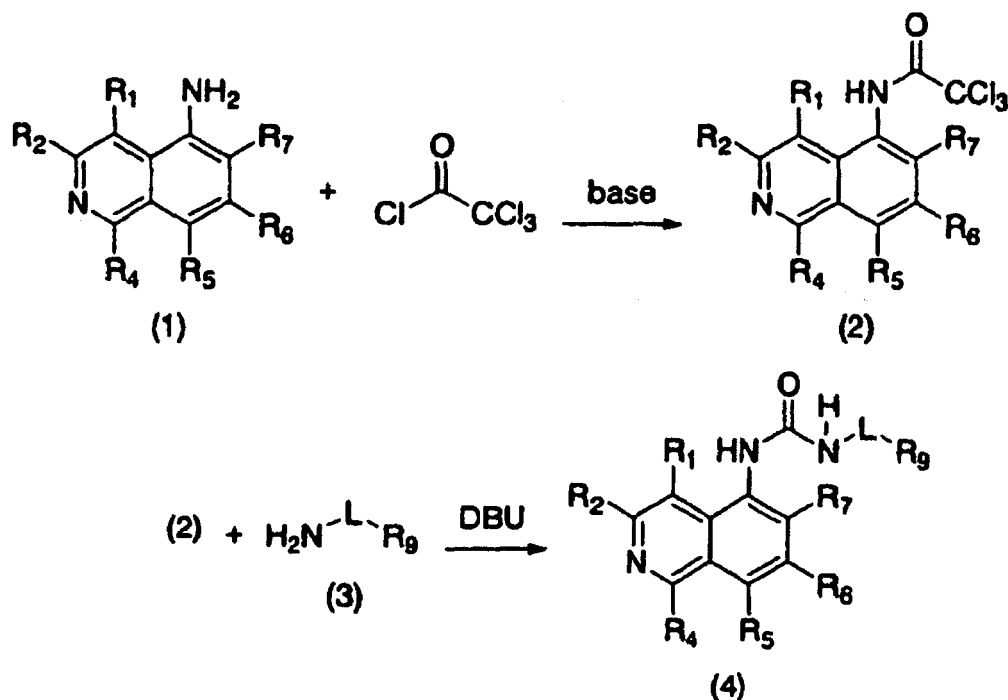
Abreviaturas

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los Esquemas y de los Ejemplos que siguen son: dba para dibencilidenacetona; DBU para 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; DCC para 1,3-diciclohexilcarbodiimida; DIEA para diisopropiletilamina; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; EDCI o EDC para hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida; HMPA para hexametilfosforamida; HPLC para cromatografía líquida de alta presión; NBS para N-bromosuccinimida; Pd para paladio; Ph para fenilo; atm para atmósferas; y THF para tetrahidrofurano.

Preparación de Compuestos de la Presente Invención

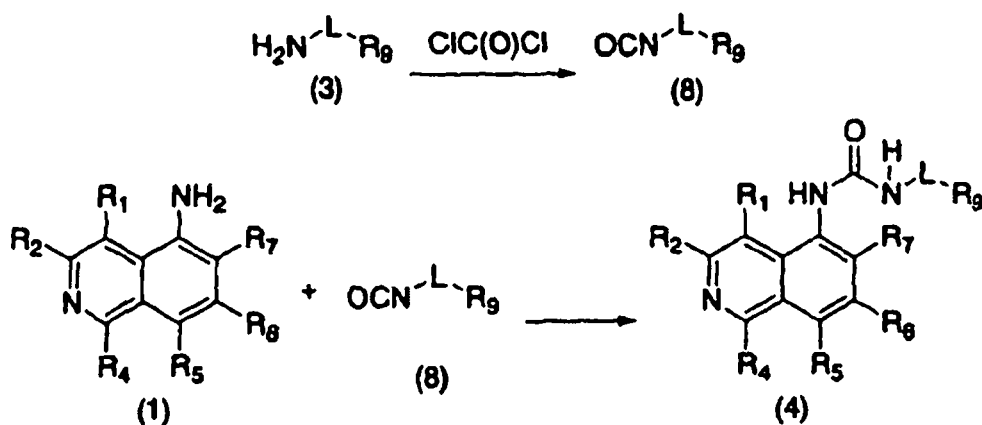
Los compuestos y procedimientos de la presente invención se entenderán mejor con relación a los siguientes Esquemas sintéticos y Ejemplos que ilustran un método mediante el cual se pueden preparar los compuestos de la presente invención.

Esquema 1 (esquema de reacción de referencia)



35 Las ureas de fórmula general (4), donde R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, y L se definen como en la fórmula (I) de PCT/US2004/025109, se pueden preparar como se describe en el Esquema 1. Las 5-aminoisoquinolinas de fórmula general (1), adquiridas comercialmente o preparadas utilizando la química convencional conocida por los expertos en la técnica, se pueden tratar con cloruro de tricloroacetilo y una base tal como, pero no limitada a, trietilamina en un disolvente tal como diclorometano para proporcionar las tricloroacetamidas de fórmula general (2). Las tricloroacetamidas de fórmula general (2) se pueden tratar con las aminas de fórmula general (3) y una base no nucleofílica tal como, pero no limitada a, DBU en un disolvente tal como, pero no limitado a, acetonitrilo para proporcionar las ureas de fórmula general (4).

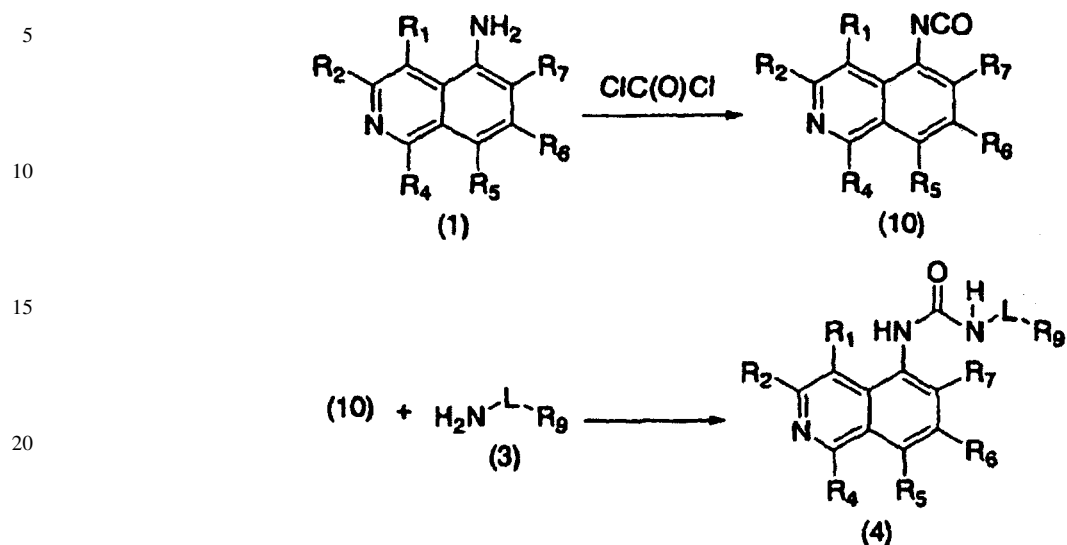
Esquema 2 (esquema de reacción de referencia)



65 Las ureas de fórmula general (4), donde R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, y L se definen como en la fórmula (I) de PCT/US2004/025109, se pueden preparar como se describe en el Esquema 2. Las aminas de fórmula general (3) se pueden tratar con fosgeno o trifosgeno y DMAP en un disolvente tal como, pero no limitado a, diclorometano para proporcionar los isocianatos de fórmula general (8). Las 5-aminoisoquinolinas de fórmula general (1) se pueden tratar con los isocianatos de fórmula general (8) en un disolvente tal como, pero no limitado a, tolueno o THF o a combinación de los mismos para proporcionar las ureas de fórmula general (4).

ES 2 315 704 T3

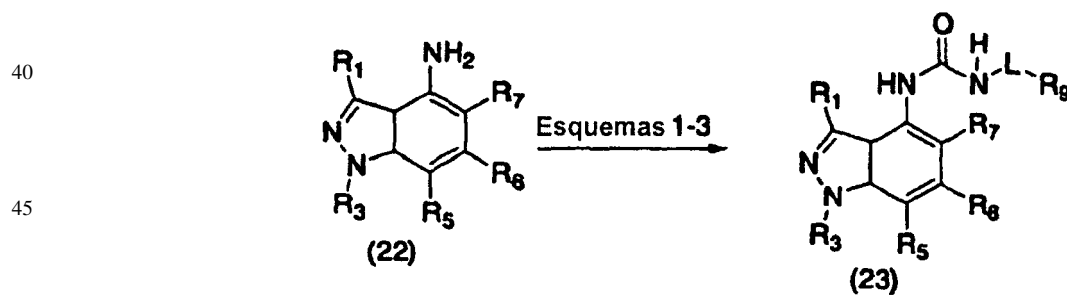
Esquema 3 (esquema de reacción de referencia)



30

Las ureas de fórmula general (4), donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , y L se definen como en la fórmula (I) de PCT/US2004/025109, se pueden preparar como se describe en el Esquema 3. Las 5-aminoisoquinolinas de fórmula general (1) se pueden tratar con fosgeno o trifosgeno y DMAP en un disolvente tal como, pero no limitado a, diclorometano para proporcionar los isocianatos de fórmula general (10). Los isocianatos de fórmula general (10) se pueden tratar con las aminas de fórmula general (3) en un disolvente tal como, pero no limitado a, tolueno o THF o a combinación de los mismos para proporcionar las ureas de fórmula general (4).

Esquema 4



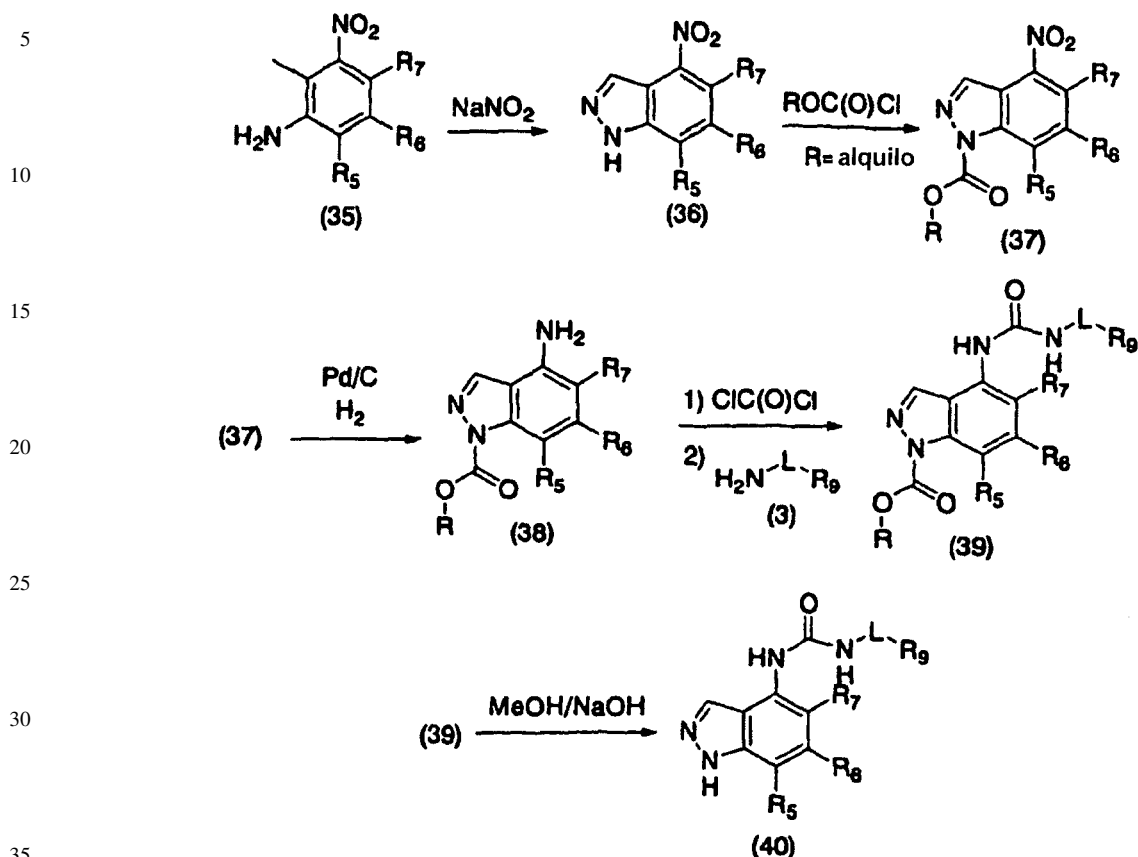
55

Las ureas de fórmula general (23), donde R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 y L se definen como en la fórmula (I), se pueden preparar como se describe en el Esquema 4. Los 4-aminoindazoles de fórmula general (22), adquiridos comercialmente o preparados utilizando la química convencional conocida por los expertos en la técnica, se pueden tratar como se describe en los Esquemas 1-3 para proporcionar las ureas de fórmula general (23).

60

65

Esquema 5



Los indazoles de fórmula general (39) y los indazoles de fórmula general (40), donde L, R₅, R₆, R₇, y R₉ se definen como en la fórmula (I) y R es alquilo como se ha definido en la presente memoria, se pueden preparar como se describe en el Esquema 5. Las nitroanilinas de fórmula general (35) se pueden tratar con nitrito de sodio y un ácido incluyendo, pero no limitado a, ácido acético en agua para proporcionar los indazoles de fórmula general (36). Indazoles de fórmula general (36) se pueden tratar con cloroformatos para proporcionar los indazoles de fórmula general (37). Los indazoles de fórmula general (37) se pueden tratar con un catalizador metálico de transición incluyendo, pero no limitado a, paladio sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno (de aproximadamente 1 atm a aproximadamente 60 atm) para proporcionar los indazoles de fórmula general (38). Los indazoles de fórmula general (38) se pueden tratar como se describe en el Esquema 1-3 para proporcionar los indazoles de fórmula general (39). Los indazoles de fórmula general (39) se pueden tratar con una base incluyendo, pero no limitada a, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio para proporcionar los indazoles de fórmula general (40).

Ejemplo 1

4-([(1-naftilmetil)amino]carbonil)amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo

Ejemplo 1A

4-nitro-1H-indazol

La 2-metil-3-nitroanilina (20 g) en ácido acético (200 mL) se trató con NaNO₂ (20 g) en agua (50 mL) a 4°C (agitación mecánica). La mezcla de reacción se dejó templando a temperatura ambiente y agitando durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con agua (700 mL) y la mezcla se filtró. El sólido se secó a 45°C en un horno de vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 13,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H); MS (ESI) m/z 164 (M+H)⁺.

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 1B

4-nitro-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo

5 El NaH (0,3 g, 12,5 mmoles) en DMF (5 mL) se trató con 4-nitro-1H-indazol (1,33 g, 10 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó templando a temperatura ambiente y agitando durante 1 hora. La mezcla se trató con cloroformiato de metilo (0,9 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se trató con agua y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,1 9 (s, 3H), 7,9 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,85 (s, 1H).

10

Ejemplo 1C

4-amino-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo

15 El 4-nitro-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo 1,66 g, 7,5 mmoles) y Pd/C al 10% se combinaron en etanol (20 mL) y se expusieron a una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 20 minutos, se dejó enfriando a temperatura ambiente, y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,1 (s, 2H), 6,41 (dd, 1H), 7,21 (m, 2H), 8,42 (s, 1H).

20

Ejemplo 1D

4-(((2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]carbonil)amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo

25 El 4-amino-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo (1,9 g, 10 mmoles) y 1-(((2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]carbonil)oxi)-2,5-pirrolidinodione (2,8 g, 11 mmoles) se combinaron en acetonitrilo (100 mL), se agitaron durante 48 horas a temperatura ambiente, y se filtró. La torta del filtro se lavó con acetonitrilo (10 mL) y se secó a presión reducida a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título.

30

Ejemplo 1E

4-(((1-naftilmetil)amino]carbonil)amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo

35 La 1-naftilmetilamina (2,1 mmoles) y la diisopropiletilamina (2 mmoles, 0,26 g) se combinaron en DMF (6 mL) y se trataron con 4-(((2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]carbonil)amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo (6,6 g, 2 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua (6 ml) y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua:acetonitrilo (1:1) y se secó para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 4,02 (s, 3 H); 4,81 (d, 2 H); 6,85 (m, 1 H); 7,42-7,64 (m, 5 H); 7,67 (d, 1 H); 7,87 (m, 2 H); 40 7,97 (d, 1 H); 8,15 (d, 1 H); 8,38 (s, 1 H); 8,99 (s, 1 H).

Ejemplo 2

4-(((1,1'-bifenil-3-ilmetil)amino]carbonil)amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E excepto porque se utilizó 1,1'-bifenil-3-ilmetilamina en lugar de 1-naftilmetilamina. RMN H¹ (DMSO-D₆) δ 4,02 (S, 3 H); 4,43 (D, 2 H); 6,89 (M, 1 H); 7,36 (M, 2 H); 7,42-7,51 (M, 4 H); 7,56 (M, 1 H), 7,60-7,72 (M, 4 H); 7,82 (M, 1 H); 8,42 (S, 1 H); 9,04 (S, 1 H).

50

Ejemplo 3

4-(((2-clorobencil)amino]carbonil)amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E excepto porque se utilizó 2-clorobencilamina en lugar de 1-naftilmetilamina. RMN H¹ (DMSO-D₆) δ 4,02 (S, 3 H); 4,43 (D, 2 H); 6,89 (M, 1 H); 7,25-7,39 (M, 2 H); 7,41-7,52 (M, 3 H); 7,68 (D, 1 H); 7,81 (D, 1 H); 8,44 (S, 1 H); 9,14 (S, 1 H).

60

Ejemplo 4

4-(((2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino]carbonil)-amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo

65 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E excepto porque se utilizó 2-cloro-5-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 1-naftilmetilamina. RMN H¹ (δ, DMSO-d₆) δ 4,02 (s, 3 H); 4,471 (d, 2 H); 6,97 (m, 1 H); 7,41-7,52 (m, 2 H); 7,69 (d, 1 H); 7,71-7,80 (m, 3 H); 7,97 (d, 1 H); 8,42 (s, 1 H); 9,14 (s, 1 H).

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 5

N-1*H*-indazol-4-il-*N'*-(1-naftilmetil)urea

5 El 4-({[(1-naftilmetil)amino]carbonil}amino)-1*H*-indazolo-1-carboxilato de metilo en metanol se trató con hidróxido de sodio 5M (8 equivalentes) (preparado mediante disolución de 1 gramo de hidróxido de sodio en 20 mL de metanol). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (10 mL), agua:metanol (1:1), y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (M+H)⁺ 317.

10

Ejemplo 6

N-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

15

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 excepto porque se utilizó 4-({[(1,1'-bifenil-3-ilmetil)amino]carbonil}amino)-1*H*-indazolo-1-carboxilato de metilo en lugar de 4-({[(1-naftilmetil)amino]carbonil}amino)-1*H*-indazolo-1-carboxilato de metilo. MS (M+H)⁺ 343.

20

Ejemplo 7

N-(2-clorobencil)-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

25

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 excepto porque se utilizó 4-({[(2-clorobencil)amino]carbonil}amino)-1*H*-indazolo-1-carboxilato de metilo en lugar de 4-({[(1-naftilmetil)amino]carbonil}amino)-1*H*-indazolo-1-carboxilato de metilo. MS (M+H)⁺ 301.

Ejemplo 8

N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

35

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 excepto porque se utilizó 4-([2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]amino)-carbonil}amino)-1*H*-indazolo-1-carboxilato de metilo en lugar de 4-({[(1-naftilmetil)amino]carbonil}amino)-1*H*-indazolo-1-carboxilato de metilo. MS (M+H)⁺ 354.

Ejemplo 9

40

N-1*H*-indazol-4-il-*N'*-(3-fenilpropil)urea

El 4-amino-1*H*-indazolo-1-carboxilato de metilo (0,46 g, 2,4 mmoles) y fosgeno (20% en tolueno, 2,4 ml, 4,8 mmoles) se combinaron en tolueno (80 ml) y se calentaron a reflujo durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriando a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con éter dietílico (80 ml) y trietilamina (2 ml) y después se filtró. El producto filtrado se trató con 3-fenilpropilamina (2,4 mmoles, 324 mg) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se concentró hasta la mitad de su volumen a presión reducida y se filtró. La torta del filtro se lavó con éter dietílico:hexanos (1:1). El sólido obtenido en metanol (10 ml) se trató con una solución 5M de hidróxido de sodio en metanol (4 ml, 20 mmoles) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (2 X 25 ml), salmuera, se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con HCl etanólico para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal HCl. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,22 (m, 6H), 7,03 (d, 1H), 3,17 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,78 (m, 2H); MS (ESI) m/z 295 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 10

N-[2-(2,4-dimetilfenil)etil]-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

60

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 2-(2,4-dimetilfenil)etilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,05 (t, 2H), 6,88 (m, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); MS (ESI) m/z 309 (M+H)⁺.

65

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 11

N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

- 5 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 2-(3,4-diclorofenil)etilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,27 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,58 (s ancho, 1H), 3,40 (t, 2H), 2,80 (t, 2H); MS (ESI) m/z 349 (M+H) $^+$.

10

Ejemplo 12

N-1*H*-indazol-4-il-*N'*-[2-(4-metilfenil)etil]urea

- 15 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 2-(4-metilfenil)etilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,15 (m, 5H), 3,38 (t, 2H), 2,73 (t, 2H); MS (ESI) m/z 395, (M+H) $^+$.

20 Ejemplo 13

N-[4-azepan-1-il-3-(trifluorometil)bencil]-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

- 25 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 4-azepan-1-il-3-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 4,37 (d, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,64 (s, 8H); MS (ESI) m/z 432, (M+H) $^+$.

30 Ejemplo 14

N-[4-azepan-1-il-2-(trifluorometil)bencil]-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

- 35 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 4-azepan-1-il-2-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,91 (m, 4H), 4,37 (s, 2H), 3,43 (t, 4H), 1,71 (s, 4H), 1,43 (m, 4H); MS (ESI) m/z 432, (M+H) $^+$.

40 Ejemplo 15

N-[4-(2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-il)-2-(trifluorometil)bencil]-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

- 45 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 4-(2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-il)-2-(trifluoro-metil)bencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,91 (s ancho, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,71 (d, 1H), 2,60 (s, 1H), 1,65 (m, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,28 (m, 1H); MS (ESI) m/z 430, (M+H) $^+$.

50

Ejemplo 16

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-(trifluorometil)bencil]-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

- 55 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-(trifluoro-metil)bencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,80 (m, 5H), 1,41 (m, 1H), 1,26 (m, 2H); MS (ESI) m/z 444 (M+H) $^+$.

60

65

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 17

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-fluorobencil]-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

5 Ejemplo 17A

4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-fluorobenzonitrilo

El 3,4-difluorobenzonitrilo (1,75 g; 25,1 mmoles), el hidrocloreuro de 8-aza-bicyclo[3,2,1]octano (2,1 g; 13,8 mmoles), y la diisopropiletilamina (3,2 g; 25,1 mmoles), se combinaron en DMSO (30 mL) y se calentaron a 120°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriando a temperatura ambiente, se vertió en salmuera (75 mL), y se extrajo con éter dietílico (2 X 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se filtró a través de un lecho de gel de sílice (acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 7,69 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,62-1,86 (m, 5H), 1,41 (m, 3H); MS (ESI) m/z 231, (M+H)⁺.

Ejemplo 17B

20 *4*-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-fluorobencilamina

El hidruro de litio y aluminio (1,6 g; 43,2 mmoles) en THF se trató con 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-fluorobenzonitrilo (2,48 g; 10,8 mmoles) gota a gota. Después de la adición completa, la suspensión se sometió a reflujo durante 2 horas, se dejó enfriando a temperatura ambiente, y se sofocó con sulfato de sodio decahidratado. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con THF (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió (SiO₂; metanol al 5% en cloruro de metileno) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 7,03 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,85 (t, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,77 (m, 5H), 1,42 (m, 1H), 1,32 (m, 2H); MS (ESI) m/z 235, (M+M)⁺.

30

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-fluorobencil]-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-fluorobencil-amina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,03 (m, 5H), 4,24 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 1,41 (m, 2H); MS (ESI) m/z 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

40 *N*-(3-cloro-4-azepan-1-ilbencil)-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 3-cloro-4-azepan-1-ilbencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,03, (d, 1H), 6,98 (s ancho, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,18 (m, 4H), 1,78 (m, 4H), 1,62 (m, 4H); MS (ESI) m/z 398, (M+H)⁺.

Ejemplo 19

50 *N*-1*H*-indazol-4-il-*N'*-{[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}urea

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó [6-(trifluorometil)-3-piridinil]metilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60, (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,49 (dd, 2H); MS (ESI) m/z 336 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

60 *N*-[*(1S)*-1-(4-bromofenil)etil]-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó (*1S*)-1-(4-bromofenil)etilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,03, (d, 2H), 4,82 (m, 1H), 1,41 (d, 3H); MS (ESI) m/z 336 (M+H)⁺.

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 21

N-(3-bromo-4-fluorobencil)-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

5 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 3-bromo-4-fluorobencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,14 (s ancho, 1H), 7,03, (d, 1H), 4,35 (m, 1H); MS (ESI) m/z 364, (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 22

N-(2,4-dimetilbencil)-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

15 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 2,4-dimetilbencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,01 (m, 4H), 6,83 (s ancho, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); MS (ESI) m/z 295 (M+H) $^+$.

Ejemplo 23

20

N-(4-clorobencil)-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

25 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 4-clorobencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 4,36 (d, 2H); MS (ESI) m/z 301 (M+H) $^+$.

Ejemplo 24

30 *N*-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

35 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 3-fluoro-4-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,17 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,28 (s ancho, 1H), 7,19 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,47 (d, 2H); MS (ESI) m/z 353, (M+H) $^+$.

Ejemplo 25

40 *N*-1*H*-indazol-4-il-*N'*-(4-metilbencil)urea

45 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 4-metilbencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,19 (m, 6H), 7,05 (d, 1H), 4,30 (s, 1H); MS (ESI) m/z 281, (M+H) $^+$.

Ejemplo 26

50 *N*-1*H*-indazol-4-il-*N'*-[3-(trifluorometoxi)bencil]urea

55 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 3-(trifluorometoxi)bencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 4,20 (s, 1H); MS (ESI) m/z 351 (M+H) $^+$.

Ejemplo 27

60 *N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

65 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 3-cloro-4-fluorobencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,20 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,38 (s, 1H); MS (ESI) m/z 353, (M+H) $^+$.

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 28

N-(3,4-dimetilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea

5 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 3,4-dimetilbencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,07 (m, 5H), 4,23 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); MS (ESI) m/z 295, (M+H)⁺.

10 Ejemplo 29

N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea

15 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,25 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,57 (m, 5H), 7,43 (s ancho, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,42 (s, 2H); MS (ESI) m/z 351 (M-H)⁻.

Ejemplo 30

20

N-(2-cloro-4-azepan-1-ilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea

25 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 2-cloro-4-azepan-1-ilbencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,98 (s ancho, 1H), 6,64 (m, 3H), 4,25 (s, 2H), 3,42 (m, 4H), 1,70 (m, 4H), 1,43 (m, 4H); MS (ESI) m/z 398 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

30

N-(2,3-diclorobencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea

35 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 2,3-diclorobencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,23 (d, 2H); MS (ESI) m/z 336 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

40

N-1H-indazol-4-il-N'-{4-[(trifluorometil)tio]bencil}urea

45 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 4-[(trifluorometil)tio]bencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,21 (s, 2H); MS (ESI) m/z 367 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

50

N-1H-indazol-4-il-N'-[3-(trifluorometil)bencil]urea

55 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 3-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,63 (m, 6H), 7,30 (s ancho, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,21; MS (ESI) m/z 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

60

N-(3,5-difluoro-4-azepan-1-ilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea

Ejemplo 34A

3,5-difluoro-4-azepan-1-ilbenzocitrilo

65

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17A excepto porque se utilizó 3,4,5-trifluorobenzonitrilo y azepano en lugar de 3,4-difluorobenzonitrilo e hidrocloreto de 8-aza-biciclo[3,2,1]octano. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 7,62 (d, 2H), 3,39 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,61 (m, 4H); MS (ESI) m/z 237 (M+H)⁺.

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 34B

3,5-difluoro-4-azepan-1-ilbencilamina

5 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17B excepto porque se utilizó 3,5-difluoro-4-azepan-1-ilbenzocitrilo en lugar de 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-fluoro-benzocitrilo. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 6,97 (d, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,27 (m, 4H), 1,63 (m, 8H); MS (ESI) m/z 241 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 34C

N-(3,5-difluoro-4-azepan-1-ilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea

15 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 3,5-difluoro-4-azepan-1-ilbencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,18 (m, 4H), 1,62 (m, 8H); MS (ESI) m/z 400 (M+H) $^+$.

20 Ejemplo 35

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3,5-difluorobencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea

Ejemplo 35A

25 *4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3,5-difluorobenzocitrilo*

30 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17A excepto porque se utilizó 3,4,5-trifluorobenzocitrilo en lugar de 3,4-difluorobenzocitrilo. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 7,58 (dd, 2H), 4,34 (s, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 5H), 1,46 (m, 3H); MS (ESI) m/z 249 (M+H) $^+$.

Ejemplo 35B

35 *4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3,5-difluorobencilamina*

40 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17B excepto porque se utilizó 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3,5-difluorobenzocitrilo en lugar de 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-fluorobenzocitrilo. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 6,97 (d, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,76 (m, 5H), 1,42 (m, 3H); MS (ESI) m/z 253 (M+H) $^+$.

Ejemplo 35C

45 *N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3,5-difluorobencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea*

50 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3,5-difluoro-bencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (m, 5H), 1,41 (m, 3H); MS (ESI) m/z 412, (M+H) $^+$.

Ejemplo 36

55 *N-(4-clorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea*

Ejemplo 36A

1-metil-4-nitro-1H-indazol

60 Una suspensión de NaH (1,1 g, 32,2 mmol; dispersión al 60% en aceite mineral) en DMF (40 mL) se trató con 4-nitro-1H-indazol (5 g, 30,6 mmoles) en DMF (40 mL) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se trató con yoduro de metilo (4,6 g, 32,18 mmoles) en DMF (20 ml) gota a gota. La mezcla se dejó templando gradualmente a temperatura ambiente y agitando durante la noche. La mezcla se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió (SiO_2 , acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,65 (t, 1H).

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 36B

1-metil-1H-indazol-4-amina

5 El 1-metil-4-nitro-1H-indazol (6,1g; 35,4 mmoles) y Pd/carbono al 10% (500 mg) se combinaron en etanol y se hidrogenaron en un aparato Parr a 4,08 atm de hidrógeno a 50°C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriando a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,90 (s, 2H).

10

Ejemplo 36C

N-(4-clorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea

15 La 1-metil-1H-indazol-4-amina (1,00 g, 6,8 mmoles) en tolueno (225 mL) se trató con fosgeno (20% en tolueno, 7 ml, 13,2 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en éter dietílico (100 ml) y trietilamina (6 ml), y se filtró. El producto filtrado se trató con 4-clorobencilamina (963 mg, 6,8 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, el disolvente se redujo hasta la mitad de su volumen a presión reducida, se filtró, y la torta del filtro se lavó con éter dietílico:hexanos (1:1) para proporcionar el compuesto del título. El compuesto del título se trató con HCl/etanol y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el hidrocloreto. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,24 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,99 (s, 3H); MS (ESI) m/z 315 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

4-([(4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-clorobencil]amino)carbonil)amino]-1H-indazol-1-carboxilato de metilo

Ejemplo 37A

30

8-azabicyclo[3,2,1]octano

35 El 8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano in dicloroetano (400 mL) se trató con cloroformiato de 1-cloroetil (29,3 g, 205 mmoles) en dicloroetano (75 mL) gota a gota vía embudo de adición a 0°C. Después de la adición completa, la mezcla se calentó a reflujo durante cuatro horas. La mezcla se dejó enfriando a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se filtró a través de un taco de gel de sílice eluyendo con éter etílico:hexano 1:1 y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 250 mL de metanol, se calentó a reflujo durante 1 hora, se dejó enfriando a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y se filtró. La torta del filtro se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida a 60°C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s ancho, 2H), 3,87 (m, 2H), 2,02-1,76 (m, 6H), 1,74-1,40 (m, 4H); MS (DCI) 112 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 37B

45

4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-clorobenzonitrilo

50 El 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (0,97 g, 6,2 mmoles), el hidrocloreto de 8-aza-bicyclo[3,2,1]octano (0,92 g, 6,2 mmoles), y la N,N-diisopropiletilamina (1,6 g, 12 mmoles) se combinaron en DMSO (15 mL) y se calentaron a 120°C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriando a temperatura ambiente y se repartió entre éter dietílico y una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separó y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55

Ejemplo 37C

4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-clorobencilamina

60 El 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-clorobenzonitrilo en THF (50 mL) se trató con LAH sólido (0,47 g, 12 mmoles) a 0°C en porciones. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se dejó enfriando a 0°C, y se sofocó mediante la adición de (Na₂SO₄·10H₂O). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ de 5% a 10% para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4 Hz), 4,16 (s ancho, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,05 (s ancho, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,88-1,65 (m, 5H), 1,40 (m, 1H), 1,23 (m, 2H); MS (ESI) 234 (M-NH₂)⁺.

65

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 37D

4-[[[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-clorobencil]amino]carbonil]amino]-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo

5 Una suspensión de 4-amino-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo (554 mg, 2,90 mmoles) en tolueno (100 mL) se trató con fosgeno en tolueno (2,90 mL, aprox. 20% p/p) vía jeringa. La mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 horas, se dejó enfriando a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en éter dietílico y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió de nuevo en éter dietílico (100 mL) y se trató con trietilamina (3 mL). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se filtró. El producto filtrado se trató con 4-(8-azabicyclo[3,2,1] oct-8-il)-2-clorobencilamina (484 mg, 1,93 mmoles) en THF (10 mL). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ de 2% a 5% para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,68 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 4,30 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,19 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,05-1,65 (m, 7H), 1,40 (m, 1H), 1,25 (m, 2H); MS (ESI) 468 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

20 *N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-clorobencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea*

El 4-[[[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-cloro-bencil]amino]carbonil]amino]-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo (803 mg, 1,72 mmoles) en metanol (40 mL) se trató con NaOH 1,2 N en MeOH (20 mL). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (MeOH/CH₂Cl₂ de 7% a 10%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. El sólido obtenido se trató con HCl etanólico seguido de precipitación con éter dietílico para proporcionar la sal hidrocloreto. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,87 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 2,05-1,65 (m, 7H), 1,40 (m, 1H), 1,26 (m, 2H); MS (ESI) 410 (M+H)⁺; Anal. Calcd para C₂₂H₂₄ClN₅O·1,6HCl: C, 56,43; H, 5,51; N, 14,96. Encontrado: C, 56,30; H, 5,29; N, 14,81.

35 Ejemplo 39

4-[[[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)bencil]amino]carbonil]amino]-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo

40 Ejemplo 39A

4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

El 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1,35 g, 7,14 mmoles), el hidrocloreto de 8-azabicyclo[3,2,1]octano (1,26 g, 8,57 mmoles), y la N,N-diisopropiletilamina (1,79 g, 13,8 mmoles) se combinaron en DMSO (15 mL) y se calentaron a 120°C durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriando a temperatura ambiente y se repartió entre éter dietílico y una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa separada se extrajo con éter dietílico y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

Ejemplo 39B

4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)-bencilamina

55

El 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluoro-metil)benzonitrilo en THF (50 mL) se trató con sólido LAH (0,68 g, 18 mmoles) a 0°C en porciones. La mezcla se calentó a reflujo 1 hora, se dejó enfriando a 0°C, y se sofocó mediante la adición de (Na₂SO₄ 10H₂O). La mezcla se agitó 30 minutos, se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ de 5% a 10% para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,658 (m, 4H), 2,15 (s ancho, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,88-1,55 (m, 5H), 1,48 (m, 3H); MS (ESI) 268 (M-NH₂)⁺.

65

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 39C

4-[(4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)bencil)amino]carbonilamino]-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo

5 El 4-amino-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo (1,72 g, 9,00 mmoles) en tolueno (300 mL) se trató con fosgeno en tolueno (9,00 mL, aprox. 20% p/p) vía jeringa. La mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 horas, se dejó enfriando a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en éter dietílico y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió de nuevo en éter dietílico (325 mL) seguido de la adición de trietilamina (10 mL). La
10 mezcla se agitó brevemente y después se filtró. Una alícuota del producto filtrado (150 mL, 4,14 mmoles) se trató con 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)bencilamina (1,03 g, 3,62 mmoles) en THF (10 mL). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 30 mL y se filtró. La torta del filtro se lavó con éter dietílico:hexano (1:1) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,86 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,32 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 4,03 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,88-1,55 (m, 5H), 1,49 (m, 3H); MS (ESI) 502 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

20 N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea

Una suspensión de 4-[(4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)bencil)amino]carbonilamino]-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo (1,65 g, 3,29 mmoles) en metanol (30 mL) se trató con NaOH 1,2 N en MeOH (10 mL).
25 La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa separada se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (MeOH/CH₂Cl₂ de 7% a 10%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. El sólido obtenido se trató con HCl etanólico seguido de precipitación
30 con éter dietílico para proporcionar la sal hidrocioruro. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,10 (m, 3H), 4,31 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,87-1,56 (m, 5H), 1,48 (m, 3H); MS (ESI) 444 (M+H)⁺; Anal. Calcd para C₂₃H₂₄F₃N₅O·1,6HCl: C, 55,05; H, 5,14; N, 13,96. Encontrado: C, 54,95; H, 4,66; N, 13,53.

Ejemplo 41

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-clorobencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea

Ejemplo 41A

4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-clorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 39A excepto porque se
45 utilizó 4-fluoro-3-clorobenzonitrilo en lugar de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo.

Ejemplo 41B

4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-clorobencilamina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 39B excepto porque se
50 utilizó 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-clorobenzonitrilo en lugar de 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo.

Ejemplo 41C

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-clorobencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea

60 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 excepto porque se utilizó 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-clorobencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,16 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 4,25 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 3,91 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,67 (m, 3H), 1,50 (m, 3H); MS (ESI) 410 (M+H)⁺; Anal. Calcd para C₂₂H₂₄ClN₅O·0,8HCl: C, 60,18; H, 5,69; N, 15,95. Encontrado: C, 60,09; H, 5,37; N, 15,64.

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 42

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)bencil]-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

5 Ejemplo 42A

4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)benzonitrilo

10 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 39A excepto porque se utilizó 4-fluorobenzonitrilo en lugar de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo.

Ejemplo 42B

15 *4*-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)bencilamina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 39B excepto porque se utilizó 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)benzonitrilo en lugar de 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluoro-metil)benzonitrilo.

20 Ejemplo 42C

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)bencil]-*N'*-1*H*-indazol-4-ilurea

25 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 317 excepto porque se utilizó 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)bencilamina en lugar de 3-fenilpropilamina. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,85 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,25 (m, 2H), 7,19 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,87 (m, 2H), 4,26 (m, 4H), 2,10-1,65 (m, 7H), 1,60-1,15 (m, 3H); MS (ESI) 376 (M+H) $^+$; Anal. Calcd para $C_{22}H_{25}N_5O \cdot 1,1HCl$: C, 63,58; H, 6,33; N, 16,85. Encontrado: C, 63,36; H, 6,05; N, 16,57.

30

Ejemplo 43

N-(4-*terc*-butilbencil)-*N'*-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)urea

35

La 4-*terc*-butilbencilamina (0,46 mL, 2,62 mmoles) en tolueno (8 mL) se trató con una solución de fosgeno al 20% (1,4 mL) y se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriando a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió después en tolueno (10 mL) y se trató con diisopropilamina (3 mL) y 1-metil-1*H*-indazol-4-amina (preparada como se ha descrito en J. Med. Chem. 45:742 (2002); 200 mg, 1,36 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas, se dejó enfriando a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea ($CH_2Cl_2:CH_3OH$ 98:2 a $CH_2Cl_2:CH_3OH$ 95:5, gradiente de elución) para proporcionar el compuesto del título. La sal hidrocloreuro correspondiente se preparó con HCl metanólico. RMN H^1 (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,8$ Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,30 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,99 (s, 45 3H), 1,27 (s, 9H); MS (ESI $^+$) m/z 337 (M+H) $^+$.

Ejemplo 44

50 *N*-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-*N'*-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)urea

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 43 excepto porque se utilizó 3-fluoro-4-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 4-*terc*-butilbencilamina. RMN H^1 (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,3$ Hz, 0,7 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,98 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 367 (M+H) $^+$.

55

Ejemplo 45

60 *N*-[4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-*N'*-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)urea

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 351 excepto porque se utilizó 4-cloro-3-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 4-*terc*-butilbencilamina. RMN H^1 (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60-7,70 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,42 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 383/385 (M+H, Cl^{35}/Cl^{37}) $^+$.

65

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 46

N-(1-metil-1H-indazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-piperazinocarboxamida

5 La 1-metil-1H-indazol-4-amina (560 mg, 3,81 mmoles) en tolueno (20 mL) se trató con una solución de fosgeno al 20% (2,5 mL) y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se dejó enfriando a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en THF (20 mL) y se trató con diisopropilamina (5 mL) y 1-[4-(trifluorometil)-2-piridinil]piperazina (450 mg, 1,95 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, se dejó enfriando a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH₂Cl₂:CH₃OH 97:3 a CH₂Cl₂:CH₃OH 95:5) para proporcionar el compuesto del título. La sal hidroclo-
10 ruro correspondiente se preparó mediante tratamiento con HCl metanólico. RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,78 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,07 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,19-7,31 (m, 3H), 7,02 (d, 9,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,63 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 405 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 47

N-(3,4-diclorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea

20 La 1-metil-1H-indazol-4-amina (390 mg, 2,65 mmoles) y el isocianato de 3,4-diclorobencilo (0,39 mL, 2,65 mmoles) se combinaron en tolueno (20 mL) y se calentaron durante la noche a 80°C. La mezcla se dejó enfriando a temperatura ambiente, se filtró, y la torta del filtro se dejó enfriando al aire para proporcionar el compuesto del título. La sal hidroclo-
25 ruro correspondiente se preparó mediante tratamiento con HCl metanólico. RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,91 (t, J = 6,0 Hz), 4,35 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 349/351 (M+H, Cl³⁵/Cl³⁷)⁺.

Ejemplo 48

N-(2,4-diclorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea

30 La 1-metil-1H-indazol-4-amina (310 mg, 2,1 mmoles) y el isocianato de 2,4-diclorobencilo (0,3 mL, 2,06 mmoles) se combinaron en tolueno (10 mL) y se calentaron durante 2 horas a 80°C. La mezcla se dejó después enfriando a temperatura ambiente, se filtró, y la torta del filtro se dejó enfriando al aire para proporcionar el compuesto del título. La sal hidroclo-
35 ruro correspondiente se preparó mediante tratamiento con HCl metanólico. RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,22 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 4,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 349/351 (M+H, Cl³⁵/Cl³⁷)⁺.

Ejemplo 49

N-(4-etilbencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea

40 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 46 excepto porque se utilizó 4-etilbencilamina en lugar de 1-[4-(trifluorometil)-2-piridinil]piperazina. RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,73 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 0,7 Hz), 7,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12-7,28 (m, 6H), 6,75 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,59 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 309 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

N-(2-clorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea

55 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 excepto porque se utilizó isocianato 2-clorobencilo en lugar de isocianato de 3,4-diclorobencil. RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,06 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,4 Hz, 0,7 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,87 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 315/317 (M+H, Cl³⁵/Cl³⁷)⁺.

Ejemplo 51

N-(4-fluorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea

65 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 excepto porque se utilizó isocianato 4-fluorobencilo en lugar de isocianato de 3,4-diclorobencilo. RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,78 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,12-7,28 (m, 4H), 6,82 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 299 (M+H)⁺.

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 52

N-(2-fluorobencil)-*N'*-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)urea

5 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 excepto porque se utilizó isocianato 2-fluorobencilo en lugar de isocianato 3,4-diclorobencilo. RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,83 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,05-7,28 (m, 4H), 6,89 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 299 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 53

N-[1-(4-bromofenil)etil]-*N'*-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)urea

15 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 excepto porque se utilizó 1-bromo-4-(1-isocianatoetil)benceno en lugar de isocianato de 3,4-diclorobencilo. RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,83 (quintete, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 373/375 (M+H, Br 79 /Br 81) $^+$.

20 Ejemplo 54

N-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)-*N'*-{4-[(trifluorometil)tio]-bencil}urea

25 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 excepto porque se utilizó 4-[(trifluorometil)tio]bencilamina en lugar de 4-terc-butylbencilamina. RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,13-7,28 (m, 3H), 6,92 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 381 (M+H) $^+$.

30 Ejemplo 55

N-(4-terc-butylbencil)-*N'*-(7-metil-1*H*-indazol-4-il)urea

35 Ejemplo 55A

2,2,2-tricloro-*N*-(7-metil-1*H*-indazol-4-il)acetamida

40 La 7-metil-1*H*-indazol-4-amina (J. Chem. Soc. 1955, 2412; 550 mg, 3,74 mmoles) y la trietilamina (1,6 mL, 11,5 mmoles) se combinaron en CH_2Cl_2 (22 mL) y se trataron con cloruro de tricloroacetilo (0,54 mL, 4,84 mmoles) gota a gota a 0°C. La mezcla se dejó templando gradualmente a la temperatura ambiente y agitando durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH_2Cl_2 : CH_3OH 98:2), para proporcionar el compuesto del título.

45 Ejemplo 55B

N-(4-terc-butylbencil)-*N'*-(7-metil-1*H*-indazol-4-il)urea

50 La 2,2,2-tricloro-*N*-(7-metil-1*H*-indazol-4-il)acetamida (72 mg, 0,25 mmoles), 1 4-terc-butylbencilamina (55 mg, 0,34 mmoles), y el 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (0,09 mL, 0,60 mmoles) se combinaron en CH_3CN (6 mL) y se sometieron a reflujo durante la noche. La mezcla se dejó enfriando a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. La sal hidrocloreto correspondiente se preparó con HCl metanólico. RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,90 (s ancho, 1H), 7,94 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,84 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); MS (ESI $^+$) m/z 337 (M+H) $^+$.

60 Ejemplo 56

N-(7-metil-1*H*-indazol-4-il)-*N'*-[4-(trifluorometil)-bencil]urea

65 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 55B excepto porque se utilizó 4-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 4-terc-butylbencilamina. RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,93 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,43 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 4,40 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 349 (M+H) $^+$.

ES 2 315 704 T3

Ejemplo 57

N-(7-metil-1H-indazol-4-il)-N'-{4-[(trifluorometil)tio]-bencil}urea

- 5 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 55B excepto porque se utilizó 4-[(trifluorometil)tio]bencilamina en lugar de 4-terc-butilbencilamina. RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,93 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,43-7,49 (m, 4H), 6,94 (m, 1H), 4,37 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 381 (M+H)⁺.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

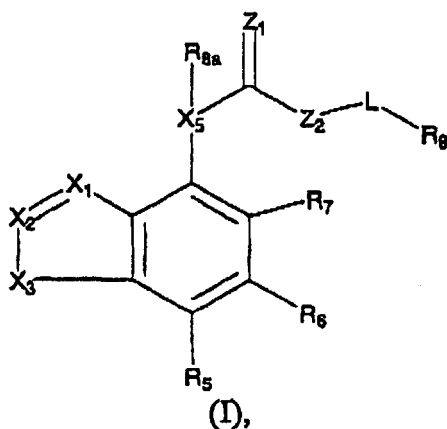
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

X₁ es CR₁;

X₂ es N;

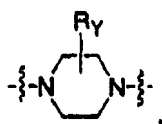
X₃ es NR₃;

X₅ es N;

Z₁ es O;

Z₂ es NH;

L se selecciona del grupo que consiste en alquenileno, alquileneno, alquinileno, cicloalquileneno,



-(CH₂)_mO(CH₂)_n-, y N(R_Y), donde el extremo izquierdo de -(CH₂)_mO(CH₂)_n- está unido a Z₂ y el extremo derecho está unido a R₉;

m y n son cada uno independientemente 0-6;

R_Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R₁, R₃, R₅, R₆, y R₇ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcóxialcoxi, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquil-carboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, -NR_AS(O)₂R_B-, -S(O)₂OR_A-, -S(O)₂R_B-, -NZ_AZ_B-, (NZ_AZ_B)alquilo, (NZ_AZ_B)carbonilo, (NZ_AZ_B)carbonilalquilo y (NZ_AZ_B)sulfonilo, donde Z_A y Z_B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo, y arilalquilo;

R_A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R_B se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, y arilalquilo;

R_{8a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en arilo y heterociclo;

ES 2 315 704 T3

donde arilo por sí mismo o como parte de otro grupo es un grupo fenilo, o un sistema anular fusionado bicíclico o tricíclico donde uno o más de los anillos fusionados es un grupo fenilo, estando dicho arilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueniilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquil-

5 sulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, etilendioxi, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, metilendioxi, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $-NZ_CZ_D$, (NZ_CZ_D) alquilo, (NZ_CZ_D) carbonilo, (NZ_CZ_D) carbonilalquilo, (NZ_CZ_D) sulfonilo, $-NR_A S(O)_2R_B$, $-S(O)_2OR_A$ y $-S(O)_2R_A$ donde R_A y R_B se definen independientemente como antes y Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo,

10 dicho arilo opcionalmente sustituido adicionalmente con uno cualquiera de un grupo arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-oxi, o heterociclo-tio adicional, donde el grupo arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-oxi, y heterociclo-tio adicional puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueniilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquini-

15 lo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $-NZ_CZ_D$, (NZ_CZ_D) alquilo, (NZ_CZ_D) carbonilo, (NZ_CZ_D) carbonilalquilo, (NZ_CZ_D) sulfonilo, $-NR_A S(O)_2R_B$, $-S(O)_2OR_A$ y $-S(O)_2R_A$ donde R_A y R_B se definen independientemente como antes y Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo;

heterociclo por sí mismo o como parte de otro grupo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, o tricíclico, dicho heterociclo sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueniilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, carboxi, carboxialquilo,

25 ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, oxo, $-NZ_CZ_D$, (NZ_CZ_D) alquilo, (NZ_CZ_D) carbonilo, (NZ_CZ_D) carbonilalquilo, (NZ_CZ_D) sulfonilo, $-NR_A S(O)_2R_B$, $-S(O)_2OR_A$ y $-S(O)_2R_A$ donde R_A y R_B se definen independientemente como antes y Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo, dicho heterociclo opcionalmente sustituido adicionalmente con uno cualquiera de un grupo arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-oxi, o heterociclo-tio adicional, donde el grupo arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-oxi, y heterociclo-tio adicional puede estar sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueniilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, etilendioxi, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $-NZ_CZ_D$, (NZ_CZ_D) alquilo, (NZ_CZ_D) carbonilo, (NZ_CZ_D) carbonilalquilo, (NZ_CZ_D) sulfonilo, $-NR_A S(O)_2R_B$, $-S(O)_2OR_A$ y $-S(O)_2R_A$ donde R_A y R_B se definen independientemente como antes y Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo;

cicloalquilo por sí mismo o como parte de otro grupo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, o tricíclico, estando dicho cicloalquilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueniilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, etilendioxi, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $-NZ_CZ_D$, (NZ_CZ_D) alquilo, (NZ_CZ_D) carbonilo, (NZ_CZ_D) carbonilalquilo, (NZ_CZ_D) sulfonilo, $-NR_A S(O)_2R_B$, $-S(O)_2OR_A$ y $-S(O)_2R_A$ donde R_A y R_B se definen independientemente como antes y Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo;

donde dicho grupo arilo o heterociclo R_9 está sustituido con un heterociclo seleccionado entre 2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-ilo y 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo además de cualquier sustituyente opcional definido antes;

o dicho compuesto se selecciona entre

4-({(1-naftilmetil)amino}carbonil)amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo;

4-({(1,1'-bifenil-3-ilmetil)amino}carbonil)amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo;

4-({(2-clorobencil)amino}carbonil)amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo;

4-({[2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]amino}carbonil)amino)-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo;

N-1H-indazol-4-il-N'-(1-naftilmetil)urea;

N-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;

N-(2-clorobencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;

ES 2 315 704 T3

- N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-1H-indazol-4-il-N'-(3-fenilpropil)urea;
- 5 N-[2-(2,4-dimetilfenil)etil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 10 N-1H-indazol-4-il-N'-[2-(4-metilfenil)etil]urea;
- N-[4-azepan-1-il-3-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-[4-azepan-1-il-2-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 15 N-1H-indazol-4-il-N'-{[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}urea;
- N-(3-cloro-4-azepan-1-ilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 20 N-(3-bromo-4-fluorobencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-(2,4-dimetilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 25 N-(4-clorobencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-1H-indazol-4-il-N'-(4-metilbencil)urea;
- 30 N-1H-indazol-4-il-N'-[3-(trifluorometoxi)bencil]urea;
- N-(3-cloro-4-fluorobencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 35 N-(3,4-dimetilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-(2-cloro-4-azepan-1-ilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- 40 N-(2,3-diclorobencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-1H-indazol-4-il-N'-{4-[(trifluorometil)tio]bencil}urea;
- 45 N-1H-indazol-4-il-N'-[3-(trifluorometil)bencil]urea;
- N-(3,5-difluoro-4-azepan-1-ilbencil)-N'-1H-indazol-4-ilurea;
- N-(4-clorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;
- 50 N-(4-terc-butilbencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;
- N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;
- 55 N-[4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;
- N-(1-metil-1H-indazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-piperazinocarboxamida;
- N-(3,4-diclorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;
- 60 N-(2,4-diclorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;
- N-(4-etilbencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;
- 65 N-(2-clorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;
- N-(4-fluorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;

ES 2 315 704 T3

N-(2-fluorobencil)-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;
N-[1-(4-bromofenil)etil]-N'-(1-metil-1H-indazol-4-il)urea;
5 N-(1-metil-1H-indazol-4-il)-N'-{4-[(trifluorometil)tio]bencil}urea;
N-(4-terc-butilbencil)-N'-(7-metil-1H-indazol-4-il)urea;
N-(7-metil-1H-indazol-4-il)-N'-[4-(trifluorometil)bencil]urea; y
10 N-(7-metil-1H-indazol-4-il)-N'-{4-[(trifluorometil)tio]bencil}urea.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

15 R_{8a} , R_1 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno;

L es alquileo donde el alquileo es $-CH_2-$;

20 R_9 es arilo donde dicho arilo es 4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)fenilo; y

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alcoxicarbonilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

25 R_{8a} , R_1 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno;

L es alquileo donde el alquileo es $-CH_2-$;

30 R_9 es arilo donde dicho arilo es 2-cloro-4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)fenilo; y

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alcoxicarbonilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

35 R_1 , R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno;

40 R_5 es alquilo;

L es alquileo;

45 R_9 es arilo donde dicho arilo es fenilo sustituido con 2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-ilo o 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo y sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alquilo, alquilsulfonilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, metilendioxi, y

$-NZ_CZ_D$; y

50 Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

55 R_1 , R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno;

R_5 es alquilo;

L es alquileo; y

60 R_9 es arilo donde dicho arilo se selecciona del grupo que consiste en naftilo y fenilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

65 R_1 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno;

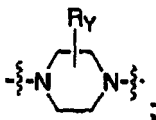
L es alquileo; y

ES 2 315 704 T3

R₉ es heterociclo donde dicho heterociclo es piridinilo sustituido con 2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-ilo o 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo y sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alquilo, alquilsulfonilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, etilendioxi, y -NZ_CZ_D.

5 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

L es



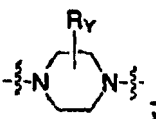
15 y

R₉ es heterociclo.

20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R₁, R₅, R₆ y R₇ son cada uno hidrógeno;

25 L es



35 R₉ es heterociclo donde dicho heterociclo es piridinilo sustituido con 2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-ilo o 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo y sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alquilo, alquilsulfonilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, metilendioxi, y -NZ_CZ_D; y

Z_C y Z_D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

40 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

N-[4-(2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-il)-2-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;

45 N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-fluorobencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3,5-difluorobencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;

50 4-[(4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-clorobencil)amino]carbonil)amino]-1H-indazol-1-carboxilato de metilo;

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-clorobencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;

55 4-[(4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)bencil)amino]carbonil)amino]-1H-indazol-1-carboxilato de metilo;

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-(trifluorometil)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea;

N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3-clorobencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea; y

60 N-[4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)bencil]-N'-1H-indazol-4-ilurea.

65 10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 315 704 T3

11. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento que va a ser administrado en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar un trastorno donde el trastorno es aliviado mediante la inhibición del receptor del subtipo 1 de receptores vainilloides (VR1) en un mamífero anfitrión que necesite tal tratamiento.

5

12. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento que va a ser administrado en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar la actividad excesiva de la vejiga en un mamífero anfitrión que necesite tal tratamiento.

10

13. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento que va a ser administrado en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar la incontinencia urinaria en un mamífero anfitrión que necesite tal tratamiento.

15

14. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar el dolor.

15. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la hiperalgesia térmica inflamatoria.

20

16. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso como fármaco.

17. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno donde el trastorno es aliviado mediante la inhibición del receptor del subtipo 1 de receptores vainilloides (VR1) en un mamífero anfitrión que necesite tal tratamiento

25

18. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de la actividad excesiva de la vejiga en un mamífero anfitrión que necesite tal tratamiento.

30

19. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de la incontinencia urinaria en un mamífero anfitrión que necesite tal tratamiento.

20. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento del dolor.

35

21. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de la hiperalgesia térmica inflamatoria.

40

45

50

55

60

65