PIRAZOLO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-53834

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: PIRAZOLO [3,4-b] PIRIDINAS E INDAZOLES TERAPÉUTICOS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K31/416 // A61K31/4162 A61P25/00

SOLICITANTE: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

DIRECCIÓN: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 29 de mayo de 2007

P2007/000094

SS

OlarteRais

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-053834- -00000-0000
Fecha: 2007-05-29 16:18:38 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 211

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: WARNER LAMBERT COMPANY LLC
Dirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América.
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: ROBERT M. SCHELKUN, PO-WAI YUEN
Dirección: 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, Michigan 48105, E.U.A
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/003549 Fecha Noviembre 17, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/056873 Fecha Junio 1 , 2006

(6) **Título (54)** **PIRAZOLO[3,4-b]PIRIDINAS E INDAZOLES TERAPÉUTICOS**

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04; C07D 231/56; A61P 25/00; A61K 31/416; A61K 31/4162

Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	Noviembre 29, 2004	60/631.386

(9) **Comprobante de pago No.** **07- 38.943** **Fecha** **Mayo 15, 2007**

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 05-124.741. Adjunto copia simple
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-053834- -00000-0000
Fecha: 2007-05-29 16:18:38 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 211

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 38,943
FECHA : MAYO 15 DE 2007

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52331059	15/05/2007	3,374,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO		CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
			TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público 2.ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello ce dicho Notario Público

CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003

7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G210433
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.
Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficic
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 oct

3

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

RECEIVED
JUL 21 2003
PFIZER INC.
PATENT DEPT. NYO

Power of Attorney

The undersigned,

Warner-Lambert Company LLC

domiciled in

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Warner-Lambert Company LLC

domiciliado en

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City,Country/Ciudad,País: New York, USA

1937

6

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb

of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant Secretary of Warner-Lambert Company LLC

3. That Warner-Lambert Company LLC, having its principal place of business located in Morris Plains, New Jersey, U.S.A. is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 14th Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

7

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1951 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

6. Certified/Attesté
   the/le **17 July 2003**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210433**

9. Stamp:
   timbre:

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

10. Signature: **R. Bawden**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 June 2006 (01.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/056873 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/416* (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) *A61K 31/4162* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/003549

(22) International Filing Date:
17 November 2005 (17.11.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/631,386 29 November 2004 (29.11.2004) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC [US/US]; 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: SCHELKUN, Robert, M. [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). YUEN, Po-Wai [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

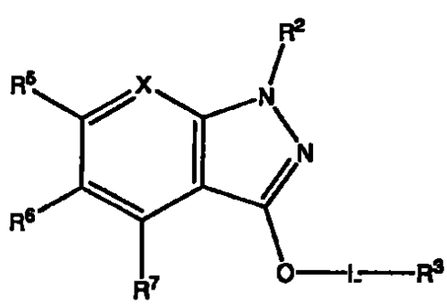
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
28 December 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: THERAPEUTIC PYRAZOLO[3,4-B] PYRIDINES AND INDAZOLES



(I)

(57) Abstract: The present invention provides for compounds of Formula (I): wherein R^2, R^3, R^4, R^5, R6, R^7, X, and L have any of the values defined in the specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof, that are useful as agents in the treatment of central nervous disorders and conditions including attention deficit hyperactivity disorder, neuropathic pain, urinary incontinence, anxiety, depression, and schizophrenia and fibromyalgia. Also provided are pharmaceutical compositions comprising one or more compounds of Formula (I).

WO 2006/056873 A3

THERAPEUTIC PYRAZOLO[3,4-b]PYRIDINES AND INDAZOLES

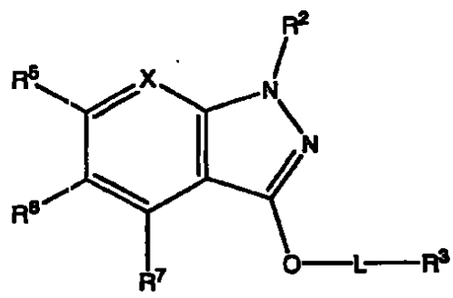
BACKGROUND OF THE INVENTION

The monoamines norepinephrine and serotonin have a variety of effects as neurotransmitters. These monoamines are taken up by neurons after being released into the synaptic cleft. Norepinephrine and serotonin are taken up from the synaptic cleft by their respective norepinephrine and serotonin transporters.

Drugs that inhibit the norepinephrine and serotonin transporters can prolong the effects of norepinephrine and serotonin, respectively, in the synapse, providing treatment for a number of diseases. For example, the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine has been found to be useful in the treatment of depression and other nervous system disorders. The norepinephrine reuptake inhibitor atomoxetine has been approved for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) as STRATTERA®. In addition, the norepinephrine and serotonin transporter inhibitor milnacipran is being developed for the treatment of fibromyalgia, a disease that affects about 2% of the adult population in the United States. However, the FDA has not currently approved any drug for the treatment of fibromyalgia. Accordingly, there is an ongoing need in the art for compounds that are norepinephrine transporter inhibitors, serotonin transporter inhibitors, and that inhibit both norepinephrine and serotonin transporters, for the treatment of diseases including fibromyalgia, ADHD, neuropathic pain, urinary incontinence, generalized anxiety disorder, depression, schizophrenia.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention provides for compounds of formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein: X is N or C(R^4); R^2 is 2-pyridinyl or phenyl, wherein said 2-pyridinyl or said phenyl may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen, halo, methyl, ethyl, CF_3, methoxy, CH_2F, CHF_2, and CH_2OH; L is absent or methylene; R^3 is selected from the group consisting of: 3-pyrrolidinyl, 4-piperidinyl, 3-piperidinyl, and 2-morpholinyl; and R^4, R^5, R^6, and R^7 are H; or three of R^4, R^5, R^6, and R^7 are H and one of R^4, R^5, R^6, and R^7 is selected from the group consisting of: halo, methoxy, and a C_1-C_3 alkyl. Examples of a R^2 phenyl group substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen, halo, methyl, ethyl, CF_3,

methoxy, CH_2F, CHF_2, and CH_2OH include, but are not limited to, 3-chlorophenyl, 2,6-dibromophenyl, 2,4,6-tribromophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 3-methyl-phenyl, 4-methyl-phenyl, 3,5-dimethyl-phenyl, 3,4,5-trimethoxy-phenyl, 3,5-dimethoxy-phenyl, 3,4-dimethoxy-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 3,5-difluoro-phenyl, 4-chloro-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-dichloro-phenyl, 2-methoxy-5-methyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 4-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, and the like.

In certain embodiments of Formula I, X is $C(R^4)$, R^2 is phenyl, and R^4, R^5, R^6, and R^7 are H; or three of R^4, R^5, R^6, and R^7 are H and one of R^4, R^5, R^6, and R^7 is selected from the group consisting of: halo, methoxy, and a C_1-C_3 alkyl.—a compound of Formula II. In certain embodiments of Formula II, R^4, R^5, R^6, and R^7 are H, and R^2 is optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen and fluoro. In certain embodiments of Formula II, R^3 is a 3-pyrrolidinyl. Examples of compounds of Formula II where R^3 is a 3-pyrrolidinyl include: (R)-1-(2,5-difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole; (R)-1-(2,4-difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole; (S)-1-(2,4-difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole; (S)-(-)-1-(2-fluorophenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole; (S)-1-(2,6-difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole; (R)-1-phenyl-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole; and (S)-(-)-1-(2-fluorophenyl)-3-(pyrrolidin-2-yloxy)-1H-indazole. In certain embodiments of Formula II, R^3 is a 3- or 4-piperidinyl. Examples of compounds of Formula II where R^3 is a 3- or 4-piperidinyl include include: (±)-1-(2,5-difluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole; 1-(3-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole; 1-phenyl-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole; 1-(2,6-difluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole; 1-(2,5-difluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole; and (±)-1-(3-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole. Additional compounds of Formula II where R^3 is a 3- or 4-piperidinyl include: (S)-(-)-1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole; (S)-1-(2,6-difluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole; and (S)-(-)-1-phenyl-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole. In certain embodiments of Formula II, R^3 is a 2-morpholinyl. Examples of compounds of Formula II where R^3 is a 2-morpholinyl include: (S)-(+)-1-(2,5-difluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole; (S)-1-(2,6-difluoro-phenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole; (S)-(+)-1-(2,4-difluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole; (S)-1-(3,4-difluoro-phenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole; (S)-(+)-1-(2-fluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole; and (S)-(+)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1-phenyl-1H-indazole. In certain embodiments, a compound of formula I is (S)-1-(2,6-difluoro-phenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In certain embodiments, the present invention provides for 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In another

embodiment, the present invention provides for 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate.

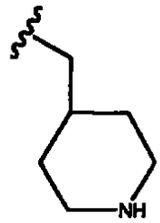
In certain embodiments of Formula I, X is $C(R^4)$, R^2 is phenyl, and R^6 is selected from the group consisting of: halo, methoxy, and a C_1-C_3 alkyl —a compound of Formula III. In certain embodiments of Formula III, R^2 is optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen and fluoro. In certain embodiments of Formula III, R^3 is a 3-pyrrolidinyl. An example of a compound of Formula III where R^3 is a 3-pyrrolidinyl is (R)-1-(2,5-difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole. In certain embodiments of Formula III, R^3 is a 4-piperidinyl or 3-piperidinyl. An example of a compounds of Formula III where R^3 is a 4-piperidinyl or 3-piperidinyl is 1-(2,6-difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole. In certain embodiments of Formula III, R^3 is a 2-morpholinyl. Examples of compounds of Formula II where R^3 is a 2-morpholinyl include: (S)-1-(2,6-difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole; (S)-1-(2,5-difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole; (S)-(+)-1-(2,4-difluorophenyl)-5-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole; and (S)-(+)-5-fluoro-1-(2-fluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole. In certain embodiments, a compound of formula I is (S)-1-(2,5-difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In certain embodiments, a compound of formula I is (S)-(+)-1-(2,4-difluorophenyl)-5-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In certain embodiments of Formula I, X is $C(R^4)$, R^2 is phenyl, and R^7 is selected from the group consisting of: halo, methoxy, and a C_1-C_3 alkyl —a compound of Formula IV. In certain embodiments of Formula IV, R^2 is optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen and fluoro. In certain embodiments of Formula IV, R^3 is a 3-pyrrolidinyl. In certain embodiments of Formula IV, R^3 is a 3- or 4-piperidinyl. Examples of compounds of Formula IV where R^3 is a 3- or 4-piperidinyl include include: 4-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole; 1-(2,5-difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole; 1-(2,4-difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole; (S)-1-(2,5-difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole; and (S)-4-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole. In certain embodiments of Formula IV, R^3 is a 2-morpholinyl. An example of a compound of Formula IV where R^3 is a 2-morpholinyl is (S)-1-(2,5-difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole.

In certain embodiments of Formula I, X is $C(R^4)$, R^2 is phenyl, and R^5 is selected from the group consisting of: halo, methoxy, and a C_1-C_3 alkyl —a compound of Formula V. In certain embodiments of Formula I, X is $C(R^4)$, R^2 is phenyl, and R^4 is selected from the group consisting of: halo, methoxy, and a C_1-C_3 alkyl —a compound of Formula VI. In certain embodiments of Formula I, X is $C(R^4)$, and R^2 is 2-pyridinyl —a compound of Formula VII. In certain embodiments of Formula I, X is N, and R^2 is phenyl —a

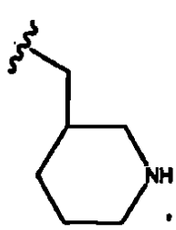
compound of Formula VIII. In certain embodiments of Formula I, X is N, and R^2 is 2-pyridinyl — a compound of Formula IX. In certain embodiments of Formula I, X is $C(R^4)$, R^2 is phenyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen and fluoro (e.g., 2,6-difluoro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, or 3,4-difluoro-phenyl).

In certain embodiments of Formula I, X is $C(R^4)$, R^2 is phenyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen and fluoro, and $-L-R^3$ is:

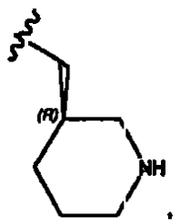


, where the wavy line indicates the attachment point to the rest of the compound.

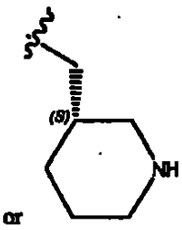
In certain embodiments of Formula I, X is $C(R^4)$, R^2 is phenyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen and fluoro, and $-L-R^3$ is:



,

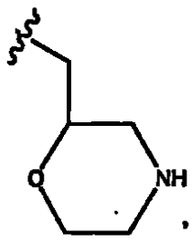


, or

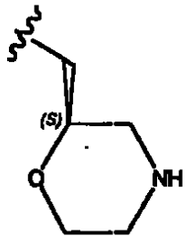


, where the wavy line indicates the attachment point to the rest of the compound.

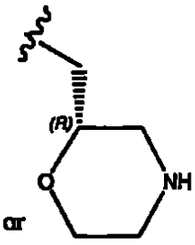
In certain embodiments of Formula I, X is $C(R^4)$, R^2 is phenyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen and fluoro, and $-L-R^3$ is:



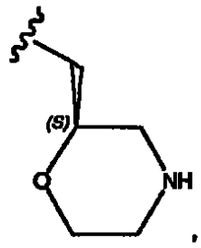
,



, or

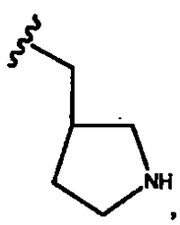


, where the wavy line indicates the attachment point to the rest of the compound. In certain embodiments, $-L-R^3$ is

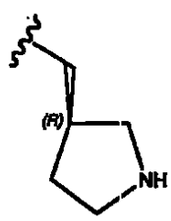


, where the wavy line indicates the attachment point to the rest of the compound.

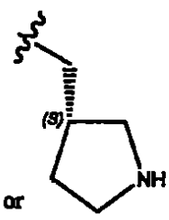
In certain embodiments of Formula I, X is $C(R^4)$, R^2 is phenyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen and fluoro, and $-L-R^3$ is:



,

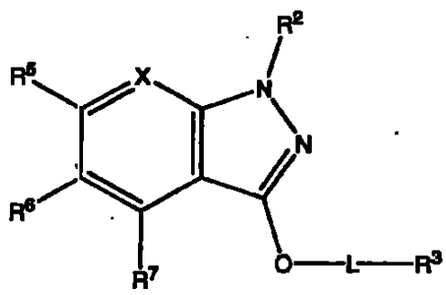


, or



, where the wavy line indicates the attachment point to the rest of the compound.

In another aspect, the present invention provides for compounds of formula XI:



XI

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein: X is N or $C(R^4)$; R^2 is 2-pyridinyl or phenyl, wherein said 2-pyridinyl or said phenyl may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen, halo, methyl, ethyl, CF_3, methoxy, CH_2F, CHF_2, and CH_2OH; L is absent or methylene; R^4, R^5, R^6, and R^7 are H; or three of R^4, R^5, R^6, and R^7 are H and one of R^4, R^5, R^6, and R^7 is selected from the group consisting of: halo, methoxy, and a C_1-C_3 alkyl; R^3 is selected from the group consisting of: 3-pyrrolidinyl, 4-piperidinyl, 3-piperidinyl, and 2-morpholinyl, wherein the nitrogen in the ring of said 3-pyrrolidinyl, 4-piperidinyl, 3-piperidinyl, or 2-morpholinyl is substituted with a C_1-C_3 alkyl or a $-C(O)-O-C_1-C_4$alkyl. In certain embodiments, a compound of formula XI may be deprotected by removing said C_1-C_3 alkyl or $-C(O)-O-C_1-C_4$alkyl from the the nitrogen in the ring of said 3-pyrrolidinyl, 4-piperidinyl, 3-piperidinyl, or 2-morpholinyl using suitable reagents and conditions to form a compound of formula I.

In another aspect, the present invention provides for methods of treating a mammal suffering from a norepinephrine-mediated and/or serotonin-mediated disorder comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I.

In another aspect, the present invention provides for methods of treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I.

In another aspect, the present invention provides for methods of treating a disorder or condition selected from neuropathic pain, stress urinary incontinence, depression, and schizophrenia, comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I.

In another aspect, the present invention provides for methods of treating fibromyalgia comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I. In certain embodiments, the present invention provides for methods of treating fibromyalgia comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole, or a pharmaceutically acceptable salt therof. In certain embodiments, the present invention provides for methods of treating fibromyalgia comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate.

In another aspect, the present invention provides for methods of treating a mammal suffering from a norepinephrine-mediated and/or serotonin-mediated disorder comprising administering to a mammal in need of such treatment: (a) a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) another pharmaceutically active compound that is an antidepressant or anti-anxiety agent, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (c) a pharmaceutically acceptable carrier; wherein the active compounds "a" and "b" are present in amounts that render the composition effective in treating such disorder or condition.

In another aspect, the present invention provides for pharmaceutical compositions comprising: a therapeutically effective amount of a compound of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier. In certain embodiments, these compositions are useful in the treatment of a norepinephrine-mediated and/or serotonin-mediated disorder.

In another aspect, the present invention provides for crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole or a pharmaceutially acceptable salt thereof. In one embodiment, the present invention provides for crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate. In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate has a X-ray

powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 22.0, 20.9, and 18.6. In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 13.2, 11.8, and 18.7.

In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 37.8, 33.8, 16.8, 11.9, 13.2, 29.0, 19.5, 27.6, 31.9, 25.5, 17.9, 23.8, 20.1, 26.0, 23.2, 29.6, 21.4, 22.0, 20.9, and 18.6.

In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole edisylate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 22.5, 20.0, and 21.2. In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole edisylate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 33.0, 15.7, 12.4, 14.1, 28.2, 30.1, 17.3, 27.1, 19.0, 25.5, 24.1, 11.6, 22.5, 20.0, and 21.2.

In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole fumarate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 24.6, 20.1, and 23.2. In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole fumarate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 12.7, 31.5, 11.7, 27.8, 22.4, 26.6, 20.9, 17.2, 15.9, 29.5, 28.4, 25.3, 18.1, 24.6, 20.1, and 23.2.

In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrobromide has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 23.8, 16.8, and 25.1. In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrobromide has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 18.0, 21.6, 38.0, 15.4, 14.1, 30.4, 26.3, 33.5, 28.0, 25.6, 12.6, 29.3, 20.1, 24.0, 23.8, 16.8, 25.1, and 20.9.

In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hemi L-tartrate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 34.5, 36.2, and 39.2. In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hemi L-tartrate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 10.3, 14.9, 15.7, 17.0, 19.0, 20.5, 21.6, 22.7, 23.9, 24.7, 25.6, 27.7, 29.8, 32.6, 34.5, 36.2, and 39.2.

In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L- malate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-

theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 21.9, 21.5, and 20.1. In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L- malate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 36.8, 24.5, 26.3, 28.7, 12.2, 25.2, 23.1, 18.2, 30.4, 27.3, 14.7, 20.9, 11.4, 19.2, 16.7, 21.9, 21.5, and 20.1.

In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole phosphate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 21.2, 24.3, and 23.2. In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole phosphate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 12.1, 34.7, 14.0, 30.9, 25.6, 29.3, 33.4, 16.9, 20.6, 15.6, 26.9, 22.8, 20.0, 27.3, 17.9, 21.2, 24.3, and 23.2.

In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole sulfate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 24.3, 20.2, and 12.1. In certain embodiments, crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole sulfate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 26.7, 27.6, 17.2, 21.4, 25.4, 29.7, 16.4, 15.0, 20.0, 18.3, 23.0, 24.3, 20.2, and 12.1.

DEFINITIONS

The term "alkyl group" or "alkyl" includes straight and branched carbon chain radicals. The term "alkylene" refers to a diradical of an unsubstituted or substituted alkane. For example, a "C_{1-6} alkyl" is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms. Examples of C_1-C_6 straight-chain alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, and n-hexyl. Examples of branched-chain alkyl groups include, but are not limited to, isopropyl, *tert*-butyl, isobutyl, etc. Examples of alkylene groups include, but are not limited to, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, and $-(CH_2)_{1-3}$. Alkylene groups can be substituted with groups as set forth below for alkyl.

The term alkyl includes both "unsubstituted alkyls" and "substituted alkyls," the latter of which refers to alkyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents are independently selected from the group consisting of: halo, I, Br, Cl, F, -OH, -COOH, trifluoromethyl, $-NH_2$, $-OCF_3$, and O-C_1-C_3 alkyl.

Typical substituted alkyl groups thus are 2,3-dichloropentyl, 3-hydroxy-5-carboxyhexyl, 2-aminopropyl, pentachlorobutyl, trifluoromethyl, methoxyethyl, 3-hydroxypentyl, 4-chlorobutyl, 1,2-dimethyl-propyl, and pentafluoroethyl.

"Halo" includes fluoro, chloro, bromo, and iodo.

Some of the compounds in the present invention may exist as stereoisomers, including enantiomers, diastereomers, and geometric isomers. Geometric isomers

include compounds of the present invention that have alkenyl groups, which may exist as entgegen or zusammen conformations, in which case all geometric forms thereof, both entgegen and zusammen, *cis* and *trans*, and mixtures thereof, are within the scope of the present invention. Some compounds of the present invention have cycloalkyl groups, which may be substituted at more than one carbon atom, in which case all geometric forms thereof, both *cis* and *trans*, and mixtures thereof, are within the scope of the present invention. All of these forms, including (R), (S), epimers, diastereomers, cis, trans, syn, anti, (E), (Z), solvates (including hydrates), tautomers, and mixtures thereof, are contemplated in the compounds of the present invention.

BRIEF DESCRIPTIONS OF THE DRAWINGS

Figures 1-8 are powder x-ray diffraction (PXRD) spectra of: 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate (Figure 1); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole edisylate (Figure 2); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole fumarate (Figure 3); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrobromide (Figure 4); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hemi-L-tartrate (Figure 5); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-malate (Figure 6); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole phosphate (Figure 7); and 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole sulfate (Figure 8).

Figures 9-16 are differential scanning calorimetry thermal profiles of: 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate (Figure 9); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole edisylate (Figure 10); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole fumarate (Figure 11); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrobromide (Figure 12); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hemi-L-tartrate (Figure 13); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-malate (Figure 14); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole phosphate (Figure 15); and 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole sulfate (Figure 16).

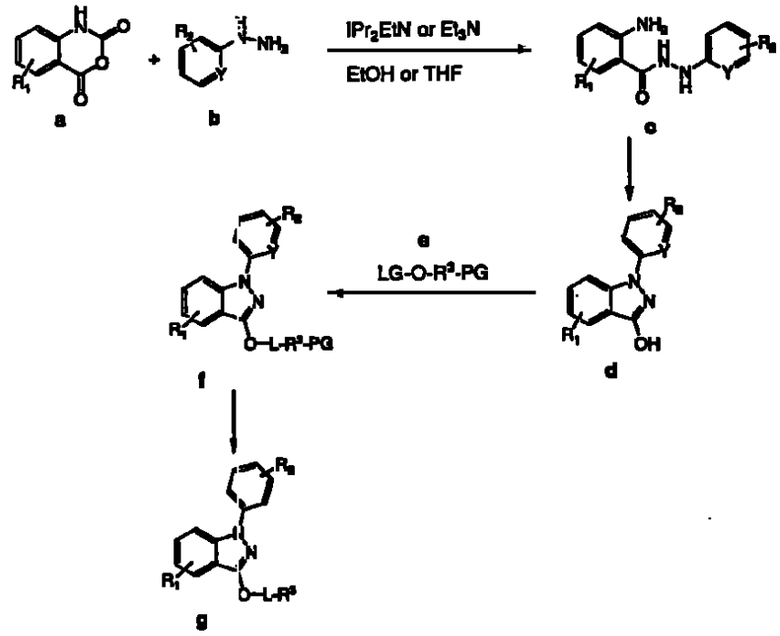
Figure 17 is a calculated powder x-ray diffraction (PXRD) spectrum of: 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

PREPARATION OF COMPOUNDS

Compounds of the present invention (e.g., compounds of Formula I) can be prepared by applying synthetic methodology known in the art and synthetic methodology outlined in the schemes set forth below.

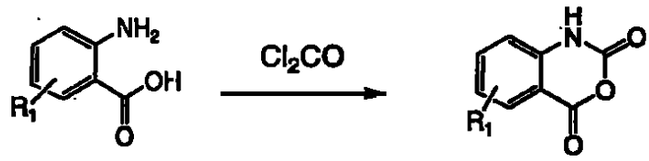
Scheme 1



A phenylhydrazine b (e.g., 2-fluorophenylhydrazine) or pyridinylhydrazine (e.g., 2-hydrazinopyridine) that has been treated with or without a base such as N,N-diisopropylethylamine or triethylamine in a suitable solvent (e.g., ethanol or tetrahydrofuran (THF)) is reacted with the anhydride a (e.g., isatoic anhydride) to give the hydrazide c (e.g., 2-amino-benzoic acid N'-(2-fluoro-phenyl)-hydrazide). c is then acidified and reacted with sodium nitrite, followed by ethanol to generate the indazole d (e.g., 1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol).

A mixture of the 1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol d, a compound e (LG-O-L-R^3-PG) and a base such as a hydride base (e.g., sodium hydride, potassium hydride), 2-tert-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro1,3,2-diazaphosphorine (BEMP), 2-tert-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro1,3,2-diazaphosphorine on polystyrene (PS-BEMP resin), Na_2CO_3, K_2CO_3, or Cs_2CO_3 in anhydrous DMF (dimethylformamide) are reacted to provide f (e.g., 4-[1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester). LG of e is a suitable leaving group such as methanesulfonyloxy, benzenesulfonyloxy, toluene-4-sulfonyloxy, and trifluoromethanesulfonyloxy. PG of e is a suitable amine protecting group such as t-butyl-ester (BOC). Those of skill in the art will recognize that a wide variety of protecting groups in addition to BOC can be used as a suitable amine protecting group for R^3 (see e.g., Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience; 3rd edition (1999). Thus, an example of e is 4-methanesulfonyloxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. The PG substituent of f is then removed to provide g (e.g., 1-(2-Fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole). Groups such as BOC may be hydrolyzed under acidic conditions.

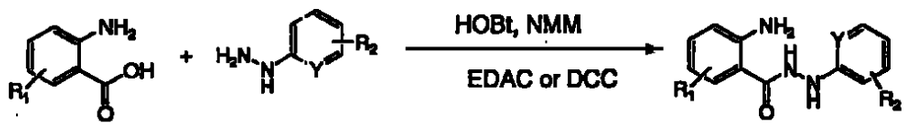
Scheme 2



j a

Scheme 2 depicts the synthesis of the anhydride a. a (e.g., 6-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione) can be synthesized by reacting a 2-aminobenzoic acid j (e.g., 2-amino-5-fluorobenzoic acid) with a base such as sodium carbonate in water, followed by the addition of a phosgene solution in toluene.

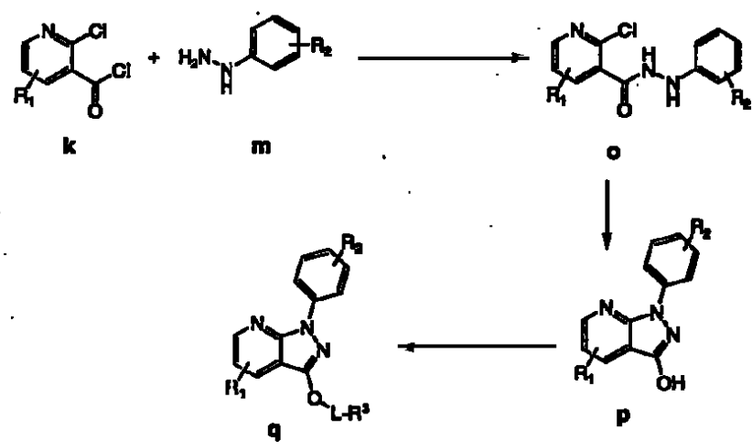
Scheme 3



j b c

In Scheme 3, an alternative synthetic route to c is depicted. A 2-amino-benzoic acid j (e.g., 2-amino-5-chloro-benzoic acid) is reacted with a hydrazine b (e.g., 2,5-difluoro-phenyl)-hydrazine) in the presence of a coupling reagent such as 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide (EDCI), dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) and a base such as dimethylaminopyridine (DMAP), *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA), or triethylamine to afford c (e.g., 2-amino-5-chloro-benzoic acid N'-(2,5-difluoro-phenyl)-hydrazide). Alternatively, j can be reacted with b and HOBT (1-hydroxybenzotriazole hydrate) in a solvent such as dry THF (tetrahydrofuran). N-Me-morpholine (NMM) is then added and before adding EDAC-HCl (1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride) to provide compound c.

Scheme 4



k m o p q

Scheme 4 depicts the synthesis of the 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine q. A nicotinoylchloride k (e.g., 2-chloronicotinoyl chloride) is reacted with a hydrazine m (e.g., phenylhydrazine) and a base such as triethylamine in a solvent such as anhydrous methylene chloride to give o (e.g., 1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ol). The compound o is then cyclized by heating at 175 °C to provide p. p is reacted as in the transformation of d to g in Scheme 1 to provide q.

EVALUATION OF COMPOUNDS

Compounds of the present invention (e.g., compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof) can be assayed for their ability to inhibit a norepinephrine transporter and/or a serotonin transporter.

The ability of the compounds of the present invention to inhibit a norepinephrine transporter and/or a serotonin transporter can be determined using conventional radioligand receptor transport assays. The receptors can be heterologously expressed in cell lines and experiments conducted in membrane preparations from the cell lines that express a norepinephrine transporter and/or a serotonin transporter.

In certain embodiments, the compounds of formula I may be assayed for their ability to alleviate capsaicin-induced mechanical allodynia in a rat (e.g., Sluka, KA, (2002) *J of Neuroscience*, 22(13): 5687-5693). For example, a rat model of capsaicin-induced mechanical allodynia) can be carried out as follows:

On day 0, male Sprague-Dawley rats (~150 g) in the dark cycle are placed in suspended wire-bottom cages and allowed to acclimate for 0.5 h in a darkened, quiet room. The day 0 paw withdrawal threshold (PWT) is determined on the left hind paw by Von Frey hair assessment using the Dixon up and down method. After assessment, the plantar muscle of the right hind paw is injected with 100 µl capsaicin (0.25% in 10% ethanol, 10% Tween 80, in sterile saline). On day 6 the PWT of the left hindpaw (contralateral from injection site) is determined for each animal. Animals from the day 6 prereads with PWT $\leq$ 11.7 g are considered allodynic responders and are regrouped so that each cage had similar mean PWT values. On day 7, responders are dosed (e.g., orally, intraperitoneally, and subcutaneously, etc.) with 10 ml/kg vehicle (0.5% HPMC(hydroxy-propylmethylcellulose) /0.2% Tween™ 80), or vehicle plus compound. The contralateral PWT values are determined at 2 hours (or at about the time corresponding to the estimated C_{max}) after the single dose, with the investigator blinded to the dosing scheme. Those of skill in the art can determine the appropriate time to determine the contralateral PWT value (e.g., 1 hour, 2 hours, etc.).

For each animal, the day 6 PWT value is subtracted from the 2 hour PWT value to give a delta PWT value that represents the change in PWT due to the 2 hour drug treatment. In addition, the day 6 PWT is subtracted from the day 0 PWT to give the baseline window of allodynia present in each animal. To determine % inhibition of allodynia of each animal normalized for vehicle controls, the following formula is used:

% Inhibition of Allodynia = 100 x (Delta PWT(drug) – mean Delta PWT(vehicle))/ (Baseline – mean Delta PWT(vehicle)).

PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS AND SOLVATES

The compounds to be used in the present invention can exist in unsolvated forms as well as solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, including hydrated forms are intended to be encompassed within the scope of the present invention.

The compounds of the present invention (e.g., compounds of Formula I) are capable of further forming both pharmaceutically acceptable salts, including but not limited to acid addition and/or base salts. Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts (including disalts) thereof. Examples of suitable salts can be found for example in Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002); and Berge et al., "Pharmaceutical Salts," *J. of Pharmaceutical Science*, 1977;66:1-19.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of Formula I include non-toxic salts derived from inorganic acids such as hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, hydrobromic, hydriodic, phosphorus, and the like, as well as the salts derived from organic acids, such as aliphatic mono- and dicarboxylic acids, phenyl-substituted alkanoic acids, hydroxy alkanoic acids, alkanedioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, etc. Such salts thus include the acetate, aspartate, benzoate, besylate (benzenesulfonate), bicarbonate/carbonate, bisulfate, caprylate, camsylate (camphor sulfonate), chlorobenzoate, citrate, edisylate (1,2-ethane disulfonate), dihydrogenphosphate, dinitrobenzoate, esylate (ethane sulfonate), fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isobutyrate, monohydrogen phosphate, isethionate, D-lactate, L-lactate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate (methanesulfonate), metaphosphate, methylbenzoate, methylsulfate, 2-napsylate (2-naphthalene sulfonate), nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmoate, phenylacetate, phosphate, phthalate, propionate, pyrophosphate, pyrosulfate, saccharate, sebacate, stearate, suberate, succinate sulfate, sulfite, D-tartrate, L-tartrate, tosylate (toluene sulfonate), and xinafoate salts, and the like of compounds of Formula I. Also contemplated are the salts of amino acids such as arginate, gluconate, galacturonate, and the like.

Acid addition salts of the basic compounds may be prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce the salt. The free base form may be regenerated by contacting the salt form with a base and isolating the free base. The free base forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents.

Pharmaceutically acceptable base addition salts may be formed with metals or amines, such as alkali and alkaline earth metal hydroxides, or of organic amines. Examples of metals used as cations are aluminum, calcium, magnesium, potassium, sodium, and the like. Examples of suitable amines include arginine, choline, chloroprocaine, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, diethanolamine, diolamine, ethylenediamine (ethane-1,2-diamine), glycine, lysine, meglumine, N-methylglucamine, olamine, procaine (benzathine), and tromethamine.

The base addition salts of acidic compounds may be prepared by contacting the free acid form with a sufficient amount of the desired base to produce the salt. The free acid form may be regenerated by contacting the salt form with an acid and isolating the free acid. The free acid forms may differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents.

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS OF ADMINISTRATION

The present invention also provides for pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient therefor. The phrase "pharmaceutical composition" refers to a composition suitable for administration in medical or veterinary use. The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, sufficient to inhibit, halt, or allow an improvement in the disease being treated when administered alone or in conjunction with another pharmaceutical agent or treatment in a particular subject or subject population. For example in a human or other mammal, a therapeutically effective amount can be determined experimentally in a laboratory or clinical setting, for the particular disease and subject being treated.

It should be appreciated that determination of proper dosage forms, dosage amounts, and routes of administration is within the level of ordinary skill in the pharmaceutical and medical arts, and is described below.

A compound of the present invention can be formulated as a pharmaceutical composition in the form of a syrup, an elixir, a suspension, a powder, a granule, a tablet, a capsule, a lozenge, a troche, an aqueous solution, a cream, an ointment, a lotion, a gel, an emulsion, etc. Preferably, a compound of the present invention will cause a decrease in symptoms or a disease indicia associated with a norepinephrine-mediated and/or serotonin-mediated disorder as measured quantitatively or qualitatively.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances, which may also act

as diluents, flavoring agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid, which is in a mixture with the finely divided active component. In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

The powders and tablets contain from 1% to 95% (w/w) of the active compound. In certain embodiments, the active compound ranges from 5% to 70% (w/w). Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component with or without other carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter, is first melted and the active component is dispersed homogeneously therein, as by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water/propylene glycol solutions. For parenteral injection, liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution.

Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizers, and thickening agents as desired. Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

Also included are solid form preparations, which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. These preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavors, stabilizers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, solubilizing agents, and the like.

The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packeted tablets, capsules, and

powders in vials or ampules. Also, the unit dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied or adjusted from 0.1 mg to 1000 mg, preferably 1.0 mg to 100 mg, or from 1% to 95% (w/w) of a unit dose, according to the particular application and the potency of the active component. For example, a unit dose may contain 10, 15, 20, 25, 30, 40, or 50 mg of a compound of the present invention. The composition can, if desired, also contain other compatible therapeutic agents.

Pharmaceutically acceptable carriers are determined in part by the particular composition being administered, as well as by the particular method used to administer the composition. Accordingly, there are a wide variety of suitable formulations of pharmaceutical compositions of the present invention (see, e.g., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed., Gennaro et al. Eds., Lippincott Williams and Wilkins, 2000).

A compound of the present invention, alone or in combination with other suitable components, can be made into aerosol formulations (i.e., they can be "nebulized") to be administered via inhalation. Aerosol formulations can be placed into pressurized acceptable propellants, such as dichlorodifluoromethane, propane nitrogen, and the like.

Formulations suitable for parenteral administration, such as, for example, by intravenous, intramuscular, intradermal, and subcutaneous routes, include aqueous and non-aqueous, isotonic sterile injection solutions, which can contain antioxidants, buffers, bacteriostats, and solutes that render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient, and aqueous and nonaqueous sterile suspensions that can include suspending agents, solubilizers, thickening agents, stabilizers, and preservatives. In the practice of the present invention, compositions can be administered, for example, by intravenous infusion, orally, topically, intraperitoneally, intravesically or intrathecally. The formulations of compounds can be presented in unit-dose or multi-dose sealed containers, such as ampules and vials. Injection solutions and suspensions can be prepared from sterile powders, granules, and tablets of the kind previously described.

The dose administered to a subject, in the context of the present invention should be sufficient to affect a beneficial therapeutic response in the subject over time. The term "subject" refers to a member of the class Mammalia. Examples of mammals include, without limitation, humans, primates, chimpanzees, rodents, mice, rats, rabbits, horses, livestock, dogs, cats, sheep, and cows. In certain embodiments, the "subject" is a human.

The dose will be determined by the efficacy of the particular compound employed and the condition of the subject, as well as the body weight or surface area of the subject to be treated. The size of the dose also will be determined by the existence, nature, and extent of any adverse side effects that accompany the administration of a particular compound in a particular subject. In determining the effective amount of the compound to

be administered in the treatment or prophylaxis of the disease being treated, the physician can evaluate factors such as the circulating plasma levels of the compound, compound toxicities, and/or the progression of the disease, etc. In general, the dose equivalent of a compound is from about 1 μg/kg to 100 mg/kg for a typical subject. Many different administration methods are known to those of skill in the art.

For administration, compounds of the present invention can be administered at a rate determined by factors that can include, but are not limited to, the pharmacokinetic profile of the compound, contraindicated drugs, and the side effects of the compound at various concentrations, as applied to the mass and overall health of the subject. Administration can be accomplished via single or divided doses.

An example of a typical tablet includes the following:

TABLET FORMULATION EXAMPLE 1

Tablet Formulation	
Ingredient	Amount
A Compound of Formula I	50 mg
Lactose	80 mg
Cornstarch (for mix)	10 mg
Cornstarch (for paste)	8 mg
Magnesium Stearate (1%)	2 mg
	150 mg

The compounds of the present invention (e.g., a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be mixed with the lactose and cornstarch (for mix) and blended to uniformity to a powder. The cornstarch (for paste) is suspended in 6 ml of water and heated with stirring to form a paste. The paste is added to the mixed powder, and the mixture is granulated. The wet granules are passed through a No. 8 hard screen and dried at 50°C. The mixture is lubricated with 1% magnesium stearate and compressed into a tablet. The tablets are administered to a patient at the rate of 1 to 4 each day for treatment of a norepinephrine-mediated and/or serotonin-mediated disorder.

METHODS FOR TREATING NOREPINEPHRINE-MEDIATED AND/OR SEROTONIN-MEDIATED DISORDERS

The compounds of the present invention and pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention can be administered to treat a subject suffering from a norepinephrine-mediated and/or serotonin-mediated disorder, including

central nervous disorders, which is alleviated by the inhibition of a norepinephrine transporters and/or serotonin transporters.

Norepinephrine-mediated and/or serotonin-mediated disorders can be treated prophylactically, acutely, and chronically using compounds of the present invention, depending on the nature of the disease. Typically, the host or subject in each of these methods is human, although other mammals can also benefit from the administration of a compound of the present invention.

In therapeutic applications, the compounds of the present invention can be prepared and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms. The term "administering" refers to the method of contacting a compound with a subject. Thus, the compounds of the present invention can be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously, intraduodenally, parentally, or intraperitoneally. Also, the compounds described herein can be administered by inhalation, for example, intranasally. Additionally, the compounds of the present invention can be administered transdermally, topically, and via implantation. In certain embodiments, the compounds of the present invention are delivered orally. The compounds can also be delivered rectally, bucally, intravaginally, ocularly, or by insufflation.

The compounds utilized in the pharmaceutical method of the invention can be administered at the initial dosage of about 0.001 mg/kg to about 100 mg/kg daily. In certain embodiments, the daily dose range is from about 0.1 mg/kg to about 10 mg/kg. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the subject, the severity of the disease being treated, and the compound being employed. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the practitioner. Generally, treatment is initiated with smaller dosages, which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired. The term "treatment" includes the acute, chronic, or prophylactic diminishment or alleviation of at least one symptom or characteristic associated with or caused by the disease being treated. For example, treatment can include diminishment of several symptoms of a disease, inhibition of the pathological progression of a disease, or complete eradication of a disease.

The present invention also relates to a method of treating a norepinephrine-mediated and/or serotonin-mediated disorder comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I. Examples of norepinephrine-mediated and/or serotonin-mediated disorders include fibromyalgia, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression including

27

anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking or psychomotor retardation; atypical depression (or reactive depression) including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder; attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); disruptive behavior disorder; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder; anxiety disorders such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia, obsessive-compulsive disorder, stress disorders including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder; mood disorders associated with schizophrenia; delirium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorders, loss of executive function, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple etiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, palsys (e.g., Bell's palsy, cerebral palsy, birth palsy, brachial palsy, wasting palsy, ischemic palsy, progressive bulbar palsy and other palsys), and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; chemical dependencies and addictions (e.g., dependencies on, or addictions to, alcohol, heroin, cocaine, benzodiazepines, nicotine, or phenobarbitol) and behavioral addictions such as an addiction to gambling; and ocular disorders such as glaucoma and ischemic retinopathy.

In one particular embodiment, patients suffering from fibromyalgia are administered a therapeutically effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Patients suffering from fibromyalgia typically exhibit a history of widespread pain, and the presence of pain at 11 out of 18 points upon palpatation (see e.g., Wolfe et al. (1990) Arthritis Rheum. 33:160-172). Fibromyalgia

patients generally display pain perception abnormalities in the form of both allodynia (pain from innocuous stimulation) and hyperalgesia (an increased sensitivity to a painful stimulation).

Fibromyalgia patients typically also exhibit a range of other symptoms, including sleep disturbance and fatigue. Although less common than pain, fatigue, and sleep problems, a variety of other symptoms may occur as well. These include headaches, morning stiffness, difficulty concentrating, a circulatory problem that affects the small blood vessels of the skin (Raynaud's phenomenon), and irritable bowel syndrome. As with many conditions that cause chronic pain, anxiety and depression are common in fibromyalgia patients and may make symptoms worse. Symptoms may tend to come and go. There can be periods when the symptoms are constant (flares), that may be followed by periods when the symptoms are absent (remissions). Some fibromyalgia patients find that cold, damp weather, emotional stress, overexertion, and other factors exacerbate their symptoms.

A more specific embodiment of the present invention relates to the above method wherein the disorder or condition that is being treated is selected from major depression, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, postpartum depression, dysthymia, cyclothymia and bipolar disorder.

Another more specific embodiment of the present invention relates to the above method wherein the disorder or condition that is being treated is selected from schizophrenia, schizoaffective disorder, delusional disorder, substance-induced psychotic disorder, brief psychotic disorder, shared psychotic disorder, psychotic disorder due to a general medical condition, and schizophreniform disorder.

Another more specific embodiment of the present invention relates to the above method wherein the disorder or condition that is being treated is selected from autism, pervasive development disorder, and attention deficit hyperactivity disorder.

Another more specific embodiment of the present invention relates to the above method wherein the disorder or condition that is being treated is selected from generalized anxiety disorder, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, and phobias, including social phobia, agoraphobia, and specific phobias.

Another more specific embodiment of the present invention relates to the above method wherein the disorder or condition that is being treated is selected from movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, palsys (e.g., Bell's palsy, cerebral palsy, birth palsy, brachial palsy, wasting palsy, ischemic palsy, progressive bulbar palsy and other palsys), and akinetic-rigid syndrome; and extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia,

neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremor.

Another more specific embodiment of the present invention relates to the above method wherein the disorder or condition that is being treated is pain. Pain refers to acute as well as chronic pain. Acute pain is usually short-lived and is associated with hyperactivity of the sympathetic nervous system. Examples are postoperative pain and allodynia. Chronic pain is usually defined as pain persisting from 3 to 6 months and includes somatogenic pain and psychogenic pain. Other pain is nociceptive.

Examples of the types of pain that can be treated with the compounds of formula I of the present invention and their pharmaceutically acceptable salts include pain resulting from soft tissue and peripheral damage, such as acute trauma, pain associated with osteoarthritis and rheumatoid arthritis, musculo-skeletal pain, such as pain experienced after trauma; spinal pain, dental pain, myofascial pain syndromes, episiotomy pain, and pain resulting from burns; deep and visceral pain, such as heart pain, muscle pain, eye pain, orofacial pain, for example, odontalgia, abdominal pain, gynaecological pain, for example, dysmenorrhoea, labour pain and pain associated with endometriosis; pain associated with nerve and root damage, such as pain associated with peripheral nerve disorders, for example, nerve entrapment and brachial plexus avulsions, amputation, peripheral neuropathies, tic douloureux, atypical facial pain, nerve root damage, trigeminal neuralgia, neuropathic lower back pain, HIV related neuropathic pain, cancer related neuropathic pain, diabetic neuropathic pain, and arachnoiditis; neuropathic and non-neuropathic pain associated with carcinoma, often referred to as cancer pain; central nervous system pain, such as pain due to spinal cord or brain stem damage; lower back pain; sciatica; phantom limb pain, headache, including migraine and other vascular headaches, acute or chronic tension headache, cluster headache, temperomandibular pain and maxillary sinus pain; pain resulting from ankylosing spondylitis and gout; pain caused by increased bladder contractions; post operative pain; scar pain; and chronic non-neuropathic pain such as pain associated with fibromyalgia, HIV, rheumatoid and osteoarthritis, arthralgia and myalgia, sprains, strains and trauma such as broken bones; and post surgical pain.

Still other pain is caused by injury or infection of peripheral sensory nerves. It includes, but is not limited to pain from peripheral nerve trauma, herpes virus infection, diabetes mellitus, fibromyalgia, causalgia, plexus avulsion, neuroma, limb amputation, and vasculitis. Neuropathic pain is also caused by nerve damage from chronic alcoholism, human immunodeficiency virus infection, hypothyroidism, uremia, or vitamin deficiencies. Neuropathic pain includes, but is not limited to pain caused by nerve injury such as, for example, the pain diabetics suffer from.

Psychogenic pain is that which occurs without an organic origin such as low back pain, atypical facial pain, and chronic headache.

30

Other types of pain are: inflammatory pain, osteoarthritic pain, trigeminal neuralgia, cancer pain, diabetic neuropathy, restless leg syndrome, acute herpetic and postherpetic neuralgia, causalgia, brachial plexus avulsion, occipital neuralgia, gout, phantom limb, burn, and other forms of neuralgia, neuropathic and idiopathic pain syndrome.

Another more specific embodiment of the present invention relates to the above method wherein the disorder or condition that is being treated is selected from delirium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorders, loss of executive function, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple etiologies.

The compounds of the present invention can be co-administered to a subject. The term "co-administered" means the administration of two or more different pharmaceutical agents or treatments (e.g., radiation treatment) that are administered to a subject by combination in the same pharmaceutical composition or separate pharmaceutical compositions. Thus co-administration involves administration at the same time of a single pharmaceutical composition comprising two or more pharmaceutical agents or administration of two or more different compositions to the same subject at the same or different times. For example, a subject that is administered a first dosage that comprises a compound of the present invention at 8 a.m. and then is administered a second therapeutic agent at 1-12 hours later, e.g., 6 p.m., of that same day has been co-administered with a compound of the present invention and the second therapeutic agent. Alternatively, for example, a subject could be administered with a single dosage comprising a compound of the present invention and a second therapeutic agent at 8 a.m. has been co-administered with a compound of the present invention and the second therapeutic agent.

The compounds of the present invention may further be co-administered for the treatment of fibromyalgia with one or more agents useful for treating one or more indicia of fibromyalgia selected from the group consisting of: non-steroidal anti-inflammatory agents (hereinafter NSAID's) such as piroxicam, ioxoprofen, diclofenac, propionic acids such as naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, ketoprofen and ibuprofen, ketorolac, nimesulide, acetominophen, fenamates such as mefenamic acid, indomethacin, sulindac, apazone, pyrazolones such as phenylbutazone, salicylates such as aspirin, COX-2 inhibitors such as CELEBREX® (celecoxib), BEXTRA® (valdecoxib) and etoricoxib: steroids, cortisone, prednisone, muscle relaxants including cyclobenzaprine and tizanidine; hydrocodone, dextropropoxyphene, lidocaine, opioids, morphine, Fentanyl, tramadol, codeine, Paroxetine (PAXIL®), Diazepam, Femoxetine, Carbamazepine,

31

Milnacipran (IXEL®), Vestra®, Venlafaxine (EFFEXOR®), Duloxetine (CYMBALTA®), Topisetron (NAVOBAN®), Interferon alpha (Veldona), Cyclobenzaprine, CPE-215, Sodium oxbate (XYREM®), Celexa™ (citalopram HBr), ZOLOFT® (sertraline HCl), antidepressants, tricyclic antidepressants, Amitryptyline, Fluoxetine (PROZAC®), topiramate, escitalopram, benzodiazepenes including diazepam, bromazepam and tetrazepam, mianserin, clomipramine, imipramine, topiramate, and nortriptyline. The compound of the present invention may also be co-administered with alpha-2-delta ligands. Examples of alpha-2-delta ligands for use with the present invention are those compounds generally or specifically disclosed in US Patent No. 4,024,175, particularly gabapentin (NEURONTIN®), EP641330, particularly pregabalin (LYRICA®), US Patent No. 5563175, WO9733858, WO9733859, WO9931057, WO9931074, WO9729101, WO02085839, particularly [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, WO9931075, particularly 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, WO9921824, particularly (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, WO0190052, WO0128978, particularly (1α,3α,5α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, EP0641330, WO9817627, WO0076958, particularly (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, PCT/IB03/00976, particularly (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid, EP1178034, EP1201240, WO9931074, WO03000642, WO0222568, WO0230871, WO0230881, WO02100392, WO02100347, WO0242414, WO0232736 and WO0228881, and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, all of which are incorporated herein by reference.

For the treatment of depression, anxiety, schizophrenia or any of the other disorders and conditions referred to above in the descriptions of the methods and pharmaceutical compositions of the present invention, the compounds of the present invention can be used in conjunction with one or more other antidepressants or anti-anxiety agents. Examples of classes of antidepressants that can be used in combination with the active compounds of the present invention include norepinephrine reuptake inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SRIs), NK-1 receptor antagonists, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, α-adrenoreceptor antagonists, alpha-2-delta ligands (A2D) (e.g., NEURONTIN®, and LYRICA®, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1α,3α,5α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic

acid, etc.)), and atypical antidepressants. Suitable norepinephrine reuptake inhibitors include tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics. Suitable tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics include amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine, trimipramine, dothiepin, butripyline, iprindole, lofepramine, nortriptyline, protriptyline, amoxapine, desipramine and maprotiline. Suitable selective serotonin reuptake inhibitors include fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, and sertraline. Examples of monoamine oxidase inhibitors include isocarboxazid, phenelzine, and tranylcyclopramine. Suitable reversible inhibitors of monoamine oxidase include moclobemide. Suitable serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors of use in the present invention include venlafaxine and duloxetine. Suitable CRF antagonists include those compounds described in International Patent Application Nos. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 and WO 94/13677. Suitable atypical anti-depressants include bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine. Suitable NK-1 receptor antagonists include those referred to in World Patent Publication WO 01/77100. Suitable A2D ligands include those referred to in World Patent Publications WO 99/21824, WO 01/90052, WO 01/28978, WO 98/17627, WO 00/76958, and WO 03/082807, and specifically NEURONTIN® and LYRICA®.

Suitable classes of anti-anxiety agents that can be used in combination with the active compounds of the present invention include benzodiazepines and serotonin IA (5-HT_{IA}) agonists or antagonists, especially 5-HT_{IA} partial agonists, and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Suitable benzodiazepines include alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, and prazepam. Suitable 5-HT_{IA} receptor agonists or antagonists include buspirone, flesinoxan, gepirone and ipsapirone.

Suitable antipsychotic agents include both conventional and atypical antipsychotics.

Conventional antipsychotics are antagonists of dopamine (D_2) receptors. The atypical antipsychotics also have D_2 antagonistic properties but possess different binding kinetics to these receptors and activity at other receptors, particularly 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and 5-HT_{2D} (Schmidt B *et al*, Soc. Neurosci. Abstr. 24:2177, 1998).

The class of atypical antipsychotics includes clozapine (CLOZARIL®), 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine (US Patent No. 3,539,573); risperidone (RISPERDAL®), 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one (US Patent No. 4,804,663); olanzapine (ZYPREXA®), 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine (US Patent No. 5,229,382); quetiapine (SEROQUEL®), 5-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanol (US Patent No. 4,879,288); aripiprazole (ABILIFY®), 7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]-butoxy}-3,4-dihydro carbostyril and 7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]-butoxy}-3,4-dihydro-2(1H)-

39
33

quinolinone (US Patent Nos. 4,734,416 and 5,006,528); sertindole, 1-[2-[4-[5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperidinyl]ethyl]imidazolidin-2-one (US Patent No. 4,710,500); amisulpride (US Patent No. 4,410,822); and ziprasidone (GEODON®), 5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-3-yl]ethyl]-6-chloroindolin-2-one hydrochloride hydrate (US Patent No. 4,831,031).

EXAMPLES

Example 1: 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride. To a slurry of 2-fluorophenylhydrazine hydrochloride (40.1 g, 246.7 mmol) in 411 ml EtOH was added di-isopropylethylamine (47.27 ml, 271.4 mmol) followed by solid isatoic anhydride (40.0 g, 246.7 mmol). The slurry was heated to reflux. Upon reflux, all the solids went into solution and refluxing was continued for 1.5 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and stood overnight. The solid that precipitated was filtered and washed with EtOH (ethanol). The filtrate was concentrated to dryness and the remaining material was taken up in EtOAc (ethyl acetate), washed with water and dried over Na_2SO_4. The EtOAc solution was concentrated and the remaining oil was taken up in a minimal amount of ether. The ether solution was then triturated with heptane. The solid recovered was combined with the above to give 34.89 g of the hydrazide. The hydrazide was slurried into 307 ml of 1M HCl solution. The slurry was cooled to 0 °C and sodium nitrite (19.62 g, 284.4 mmol) in 100 ml water was added. Next 582 ml of EtOH was added and the slurry was refluxed for 2 hours then allowed to stand overnight at room temperature. The resulting slurry was filtered and washed with EtOH. The filtrate was concentrated down to give more solid. After combining with the 1st batch of solid, the material was recrystallized in 95:5 EtOH:i-PrOH (isopropanol) to give 23.45 g of 1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol (Intermediate 1). MS (APCI): 229 (M+1, 100%).

To a solution of t-butyl 4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate (0.94 g, 4.66 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.43 ml, 5.56 mmol) in 10 ml of anhydrous CH_2Cl_2 at 0 °C was added triethylamine (0.71 ml, 5.09 mmol). The colorless solution turned into a white suspension. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 hours. Ether (50 ml) was added to the white suspension and the precipitates were removed by filtration. The residue was washed twice with 10 ml of ether. The combined filtrate and washings were concentrated on a rotary evaporator. The residue oil was chromatographed on silica gel with 50% EtOAc in hexanes to give 1.06 g of Intermediate 2 (4-methanesulfonyloxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) as a white solid. MS (APCI): 224 (100%), 180 (32%).

A mixture of Intermediate 1 (0.41 g, 1.80 mmol), Intermediate 2 (0.53 g, 1.90 mmol) and sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.099 g, 2.48 mmol) in 13 ml of anhydrous DMF (dimethylformamide) was stirred at 100 °C for 7 hours. After cooling to room temperature, saturated NH_4Cl solution (40 ml) and water (15 ml) were added to

quench the reaction. The mixture was extracted three times with 50 ml of ether. The combined extracts were dried over $MgSO_4$ and then concentrated on a rotary evaporator. The residue oil was chromatographed on silica gel with 20% EtOAc in hexanes to give 0.52 g of Intermediate 3 (4-[1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) as a pale yellow oil. MS (APCI): 412 (M+1, 62%), 356 (46%), 312 (100%).

To a solution of Intermediate 3 (0.52 g, 1.26 mmol) in 4 ml of EtOAc at room temperature was added 4 ml of a 4 M solution of HCl in dioxane. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was concentrated on a rotary evaporator. EtOAc (30 ml) was added to dissolve the oily residue. The solution was concentrated again on a rotary evaporator to remove the last trace of dioxane. Methanol (3 ml) was added to re-dissolve the oily residue. Ether (30 ml) was added slowly to the solution. The cloudy solution was concentrated on a rotary evaporator to give solid material. The solid was triturated with 5 ml of 1:1 EtOAc in ether for 15 minutes. An additional 20 ml of ether was added and the precipitates were collected by filtration. After washing twice with 5 ml of ether, the solid was dried at 95 °C under vacuum overnight to give 0.36 g of the title product as a white powder.

Example 2: (S)-(+)-1-(2-fluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole maleate. (S)-3-Hydroxymethylmorpholine was prepared according to the procedure described in *J. Med. Chem.* 1998, *41*, 1934-1942. Intermediate 5 ((S)-2-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester) was prepared under standard conditions (NaOH, di-tert-butyl dicarbonate, H_2O/THF, 0 °C). MP=67-68°C.

Intermediate 6 (2-methanesulfonyloxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester) was prepared according to the procedure described above for the preparation of Intermediate 2 using Intermediate 5 as the starting material. $[\alpha]_D^{24}$= +18.4° ($CHCl_3$, c=8.9), MS (APCI): 240 (95%), 196 (100%).

Intermediate 7 ((S)-2-[1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester) was prepared according to the procedure described above for the preparation of Intermediate 3 using Intermediate 6 as the starting material and stirred at 100 °C for 3.5 hours. $[\alpha]_D^{24}$= +16.0° ($CHCl_3$, c=5.0), MS (APCI): 410 (M+H, 80%), 310 (100%).

To a solution of the Intermediate 7 (0.86 g, 2.00 mmol) in 6 ml of EtOAc was added 6 ml of a 4 M solution of HCl in dioxane at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. The reaction mixture was concentrated on a rotary evaporator. The residue was loaded onto a 5% HOAc in MeOH solution pre-washed Varian Mega Bond Elut SCX column. The column was washed four times with 50 ml of MeOH to remove HCl. The amine was eluted out with 1N NH_3 in MeOH solution (3x40 ml) to give 0.52 g of the free base as a colorless oil. The oil was then dissolved in

75 ml of ether. A solution of maleic acid (0.187 g, 1.61mmol) in 2 ml of MeOH was added slowly into the amine solution at room temperature. A white precipitate was formed and the suspension was stirred at room temperature for 10 minutes. The white solid was collected by filtration. It was washed twice with 10 ml of ether and then dried in vacuum overnight at 100°C to give 0.681 g of the title product as a white powder.

Example 3: (S)-(+)-1-(2,4-difluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole maleate. To a slurry of 2,4-difluorophenyl hydrazine hydrochloride (15.2 g) in 140 ml of EtOH at room temperature was added 15.64 ml of di-isopropylethylamine. The mixture was stirred for 20 minutes until almost all was in solution, then isatoic anhydride (14.0 g) was added. The mixture was heated to reflux at which point a solution formed. After 1.5 hours, the reaction was cooled to room temperature and let stand overnight. The solid that precipitated was filtered off, washed with EtOH, and dried to give 9.38 g (44 % yield) of 2-amino-benzoic acid N'-(2,4-difluoro-phenyl)-hydrazide (Intermediate 17): MS (APCI): (M+1)=264, (M-1)=262.

Intermediate 17 (9.80 g, 37.3 mmol) was stirred in 82 ml of 1M HCl (aq), cooled to 0 °C and a solution of sodium nitrite (5.1 g, 74 mmol) in 18 ml of water was added cautiously via pipet. A thick suspension formed. 106 ml of EtOH was added and the reaction was heated to reflux. A thick foam formed which was not stirring. The reaction was cooled to room temperature, diluted with 100 ml of 1:1 EtOH:H_2O, good stirring was resumed, and the mixture was heated to reflux for 2 hours. The reaction was cooled to room temperature overnight, the precipitate was filtered off, washed with H_2O and dried in the Buchner funnel to give 7.55 g of a putty colored solid, 1-(2,4-difluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol (Intermediate 18) as the product: MS (APCI): (M+1)=247.

Intermediate 19 (2-[1-(2,4-difluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester) was prepared according to the procedure described above for the preparation of Intermediate 3 using Intermediate 6 and Intermediate 18 as the starting materials and stirred at 100°C for 3 hours. $[\alpha]_D^{24}$= +19.4° ($CHCl_3$, c=5.4), MS (APCI): 446 (M+H, 100%), 346 (90%).

The title product was prepared from Intermediate 19 according to the procedure described above for the preparation of Example 2.

Examples 4-13 were synthesized in a manner similar to that described for Example 1.

Example 14: (R)-1-phenyl-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride. To a slurry of isatoic anhydride (50.0 g, 308.3 mmol) in 514 ml EtOH, was added phenylhydrazine (30.33 ml, 308.3 mmol) and the slurry was heated to reflux. Upon reflux, all of the solid went into solution and the refluxing was continued for 1.5 hours. The reaction solution was allowed to cool to room temperature and stand overnight. The solid that precipitated was filtered off and washed with EtOH to give 46.55 g (66% yield) of a white solid as the desired hydrazide. The hydrazide (46.55 g, 204.8 mmol) was slurried into 442.3 ml 1M HCl solution. The slurry was cooled to 0 °C and sodium nitrite (28.26 g,

409.6 mmol) in 100 ml water was added. Next 582 ml EtOH was added and the slurry was heated to reflux for 2 hours, then cooled to room temperature and allowed to stand overnight. The resulting slurry was filtered to give 15 g of yellow solid. The filtrate volume was reduced and more solid was recovered. The solids were combined and recrystallized from 95:5 EtOH:IPrOH to afford 26.50 g (61%) of light yellow solid as Intermediate 28 (1-phenyl-1H-indazol-3-ol): MP=209-211°C.

Intermediate 29 ((R)-3-(1-phenyl-1H-indazol-3-yloxymethyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) was prepared following the procedure described above for the preparation of Intermediate 3 using Intermediate 28 (0.250 g, 1.19 mmol) and (R)-3-methanesulfonyloxymethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.370 g, 1.30 mmol, prepared according to *J. Med. Chem.* 1999, *42*, 677) as the starting materials and 1.70 mmol of 95% NaH, heating at 100 °C for 18 hours, then adding 1.70 mmol of 60% NaH and heating at 100 °C for 20 hours. The residue oil was chromatographed on silica gel with 10% acetone in hexanes to give 0.275 g of Intermediate 29 as a clear oil. MS(M+1)=394, 294 (M-BOC).

Intermediate 29 (0.275 g, 0.699 mmol) was dissolved in 2.3 ml EtOAc and 2.3 ml HCl (4M in dioxane) was added at room temperature. After stirring overnight, the solvent was evaporated. The residue was treated with ~30 ml of EtOAc and then concentrated. This was repeated to remove all the dioxane and HCl. The resultant white solid was triturated with ~20 ml of 1:2 EtOAc:ether, filtered, washed twice with 5 ml of ml of ether and dried in a vacuum oven at 60 °C overnight to afford the title product as a light tan powder (0.192 g, 83% yield):

Examples 15-26 were synthesized in a manner similar to that described for Example 14.

Example 27: 1-(2,5-difluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride. Intermediate 33 (1-(2,5-Difluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol) was prepared according to the procedure above for the preparation of Intermediate 28 using 2,5-difluorophenyl hydrazine (15.1 g, 105 mmol) and isatoic anhydride (17.0 g, 101 mmol) as starting materials and heating the reaction at reflux for 3.5 hours. The hydrazide was isolated as a light sand colored solid (15.6 g, 59% yield): MS (APCI): (M+1)=264, (M-1)=262. Following the same procedure, the hydrazide (15.6 g, 59.3 mmol) was converted to the Intermediate 33 (12.89 g, 88% yield) as a putty colored solid: MS (APCI): (M+1)=247, (M-1)=245.

To a solution of Intermediate 33 (0.300 g, 1.22 mmol) in 12 ml DMF was added 0.600 g (1.80 mmol) of cesium carbonate followed by the Intermediate 2 (0.370 g, 1.30 mmol). The mixture was heated to 80 °C for 24 hours and then cooled to room temperature. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl and some extra H_2O, then extracted 3 times with Et_2O. The extracts were washed once with H_2O, then once with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated to 0.515 g yellow oil. The product was purified by flash chromatography (5-10% EtOAc/Hexanes, 90 g silica) to isolate

Intermediate 34 (4-[1-(2,5-difluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) as a yellow oil (0.340 g, 65% yield): MS (M+1)=430 (minor), 330 (M-BOC).

Intermediate 34 (0.334 g, 0.778 mmol) was treated with HCl in dioxane/EtOAc according to the procedure for Intermediate 30, with stirring at room temperature for 3.5 hours. After the usual work-up, the solid was triturated with 20 ml of 1:1 EtOAc:ether, filtered, washed twice with 5 ml of ml of ether and dried in a vacuum oven at 60 °C to afford the title product as a white powder (0.240 g, 84% yield): MS (APCI): (M+1)=330. Examples 28-40 were synthesized in a manner similar to that described for Example 27.

Example 41: 1-(4-chloro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride. 4-Chlorophenylhydrazine hydrochloride (2.105 g, 14.76 mmol) was suspended in EtOH (25 ml), treated with di-isopropylethylamine (2.253 ml, 12.93 mmol) and stirred for 30 minutes. Isatoic anhydride (1.918 g , 11.76 mmol) was added and the mixture was heated to reflux for 3 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and stirred overnight. The material was concentrated to dryness and the resulting residue was partitioned between EtOAc (~25 ml) and 50% saturated NaCl (3 x 30 ml). The organic layer (also containing a small amount of emulsion which would not dissipate over 3 extractions) was dried over $MgSO_4$ and concentrated to an orange solid. The material was triturated with EtOAc, filtered and rinsed with additional EtOAc. The filtrate was concentrated to dryness and treated with DCM (dichloromethane). The mixture was stirred overnight. The mixture was filtered, rinsed with DCM and the solid dried to provide 1.538 g (50%) of 2-amino-benzoic acid N'-(4-chloro-phenyl)-hydrazide (Intermediate 40) as a mauve-colored solid. MS (APCI): (M+1)=262.1, (M-1)=260.0.

Intermediate 40 (1.538 g, 5.877 mmol) was suspended in 1M HCl (12 ml), cooled to 0 °C and treated dropwise with a solution of sodium nitrite (811 mg, 11.75 mmol) in water (5 ml). The mixture was stirred for 10 minutes at 0 °C, diluted with 1:1 EtOH/H_2O (25 ml), heated to reflux for 3 hours, then cooled to room temperature and stirred for about 1 hour. The mixture was filtered and rinsed with water. The isolated solid was treated with Et_2O and EtOAc, followed by 1N NaOH. A large amount of solid remained that would not dissolve. The mixture was poured into a separatory funnel and allowed to separate. All of the solid partitioned into the organic layer, so the aqueous layer was drained (designated aqueous layer 1). The organic layer was then treated with additional 1N NaOH. The solid then partitioned into the aqueous layer and this too was drained (with solid – designated aqueous layer 2). Both of the aqueous layers were treated with concentrated HCl until approximately neutral. Aqueous layer 1 formed a nice solid that was filtered, rinsed with water and dried. The solid was dried in a vacuum oven at 50 °C for 2 days to afford 141 mg (9.8 %) of 1-(4-chloro-phenyl)-1H-indazol-3-ol (Intermediate 41) as a tan solid. Aqueous layer 2, however, formed large clumps of emulsion-looking solids. This material was allowed to stand at room temperature for 2 days then stirred

38

vigorously until all of the clumps broke up. Ethyl acetate was then added, the mixture was made basic with 1 N NaOH, and the solid was filtered and washed with EtOAc. The solid was dried in a vacuum oven at 50 °C over three days to afford 522 mg (36%) of Intermediate 41 as a white solid. MS (APCI): (M+1)=245.1, (M-1)=243.0.

Intermediate 41 (300 mg, 1.226 mmol) was combined with dry DMF (10 ml), treated with PS-BEMP resin (2-tert-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro1,3,2-diazaphosphorine on polystyrene), (1.115 g) and stirred for 30 minutes. A solution of Intermediate 2 (377 mg, 1.349 mmol) in dry DMF (5 ml) was added slowly dropwise, and the mixture was heated to 70 °C overnight. The mixture was filtered to remove the resin, and the resin was washed with hot DMF. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude material was chromatographed over 20 g silica gel, eluting with 8% EtOAc/Hexanes. The appropriate fractions were combined and concentrated to afford 212 mg (40%) of 4-[1-(4-chloro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate 42) as a colorless glass. MS (APCI): (M-1)=426.2.

Intermediate 42 (212 mg, 0.495 mmol) was dissolved in EtOAc (2 ml), treated with 4M HCl in dioxane (1.61 ml, 6.44 mmol) and stirred overnight at room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo*, treated with EtOAc and concentrated again. This process was repeated 5 times. The resulting white solid was triturated with Et_2O, filtered, rinsed with Et_2O and dried in a vacuum oven at 50 °C to afford 155 mg (86%) of the title product - 1-(4-chloro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride as a white solid.

Examples 42-43 were synthesized in a manner similar to that described for Example 41, except di-isopropylethylamine was replaced with triethylamine and ethanol was replaced with tetrahydrofuran (THF).

Example 44: (S)-(-)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1-pyridin-2-yl-1H-indazole maleate. A mixture of isatoic anhydride (3.51 g, 2.15 mmol) and 2-hydrazinopyridine (2.40 g, 2.20 mmol) in 35 ml of EtOH was refluxed for 17 hours. After refluxing for 15 minutes, the suspension turned into a brown solution and gas evolution was observed. At the end of the 17 hour period, the reaction mixture was cooled to room temperature and the brown solution was concentrated on a rotary evaporator. The residue was chromatographed on silica gel with 65% EtOAc in hexanes. The fractions containing the product were collected and concentrated. The solid was triturated with ether (100ml) for 15 minutes and collected by filtration. It was air-dried to give 2.68 g of 2-amino-benzoic acid N'-pyridin-2-yl-hydrazide (Intermediate 9) as a white solid. MS (APCI): 229 (M+1, 100%).

To a solution of Intermediate 9 (1.38 g, 6.04 mmol) in 21 ml of 1M HCl solution at 0°C was added a solution of sodium nitrite (0.90 g, 1.31 mmol) in 5 ml water. A white precipitate was obtained on addition of the sodium nitrite solution. EtOH (30 ml) was then added and the mixture was refluxed for 2 hours. The white suspension turned into a yellow solution during reflux. After 2 hours, the mixture was cooled to room temperature.

The orange color solution turned into an orange color suspension. The mixture was concentrated on a rotary evaporator. The solid residue was dissolved in a mixture of EtOAc (70 ml), THF (30 ml), saturated $NaHCO_3$ solution (80 ml) and water (40 ml). The mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted twice with 70 ml of EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated to give 1.05 g of 1-pyridin-2-yl-1H-indazol-3-ol (Intermediate 10) as a pale yellow solid. MS (APCI): 212 (M+1, 100%).

Intermediate 11 ((S)-3-methanesulfonyloxymethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) was prepared according to the procedure described above for the preparation of Intermediate 2 using (S)-3-hydroxymethyl-1-N-Boc-piperidine (Astatech) as the starting material. (Boc = tert-butyloxycarbonyl). $[\alpha]_D^{24}$= +18.8° ($CHCl_3$, c=4.9), MS (APCI): 238 (100%), 194 (73%).

Intermediate 12 ((S)-3-(1-pyridin-2-yl-1H-indazol-3-yloxymethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) was prepared according to the procedure described above for the preparation of Intermediate 3 using Intermediate 11 and Intermediate 10 as the starting materials and stirred at 100°C for 1.5 hours. $[\alpha]_D^{24}$= +21.8° ($CHCl_3$, c=5.5), MS (APCI): 409 (M+H, 100%), 309 (100%).

The title product was prepared from Intermediate 12 according to the procedure described above for the preparation of Example 2.

Example 45: (S)-(-)-5-fluoro-1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole maleate. To a solution of 2-amino-5-fluorobenzoic acid (15.34 g, 98.86 mmol) and sodium carbonate (10.66 g, 100.6 mmol) in 260 ml of water at room temperature was added a 1.93 M phosgene solution in toluene (63 ml, 121.6 mmol) slowly with vigorous stirring. A yellow precipitate was formed during the addition. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes after the addition of phosgene was completed. The precipitate was collected by filtration and washed four times with 100 ml of water. The solid was air-dried for 30 minutes then it was washed with a 1:1 mixture of ether in hexanes (3x40 ml). The solid was again air-dried to give 17.36 g of Intermediate 21 (6-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione) as a yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.16 (dd, J=8.78, 3.90 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=8.66, 3.29 Hz, 1 H) 7.66 (m, 1 H) 11.75 (s, 1 H).

A mixture of Intermediate 21 (8.42 g, 46.48 mmol) and 2-fluorophenylhydrazine (6.00 g, 47.57 mmol) in 100 ml of anhydrous THF was refluxed for 4 hours. The reaction mixture turned gradually from a yellow suspension into an orange colored solution. At the end of the 4-hour period, the reaction mixture was cooled to room temperature and the mixture was concentrated on a rotary evaporator. The residue was triturated with a 1:1 mixture of ether in hexanes (2x15 ml) for 15 minutes and the solid was collected by

filtration. It was air-dried to give 7.62 g of Intermediate 22 (2-amino-5-fluoro-benzoic acid N'-(2-fluoro-phenyl)-hydrazide) as a white solid. MS (APCI): 264 (M+1, 100%).

To a suspension of Intermediate 22 (7.61 g, 28.92 mmol) in 65 ml of a 1M HCl solution at 0°C was added a solution of sodium nitrite (4.20 g, 60.93 mmol) in 17 ml of water. Next EtOH (95 ml) was added and the slurry was refluxed for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and then concentrated on a rotary evaporator. Saturated NaCl solution (40 ml), water (30 ml), EtOAc (150 ml) and THF (100 ml) were added to dissolve the solid material. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc (100 ml). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and then concentrated on a rotary evaporator. The residue was triturated with ether (40 ml) and the solid was collected by filtration. The solid was washed again with a 1:1 mixture of ether in hexanes (2x10 ml) and air-dried to give 5.66 g of Intermediate 23 (5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol) as an off-white powder. MS (APCI): 247 (M+1, 100%), 248 (27%).

Intermediate 24 ((S)-3-[5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxymethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) was prepared according to the procedure described above for the preparation of Intermediate 3 using Intermediate 11 and Intermediate 23 as the starting materials and stirred at 100 °C for 4 hours.

The title product was prepared from the Intermediate 24 according to the procedure described above for the preparation of Example 2.

Example 46: (S)-(+)-5-fluoro-1-(2-fluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole maleate. Intermediate 26 ((S)- 2-[5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester) was prepared according to the procedure described above for the preparation of Intermediate 3 using Intermediate 6 and Intermediate 23 as the starting materials and stirred at 100 °C for 3 hours. $[\alpha]_D^{24}$= +18.2° ($CHCl_3$, c=5.1), MS (APCI): 446 (M+H, 86%), 447 (22%), 390 (21%), 346 (100%), 347 (20%).

The title product was prepared from Intermediate 26 according to the procedure described above for the preparation of Example 2.

Examples 47-49 were synthesized in a manner similar to that described for Example 45.

Example 50 was synthesized in a manner similar to that described for Example 45, except CDI (1,1'-Carbonyldiimidazole) was used in place of phosgene.

Example 51: 5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride. Intermediate 23 (1.00 g, 4.10 mmol) was dissolved in 41 ml CH_3CN and 10 ml DMF. To the solution at 50 °C was added 2.0 g of cesium carbonate (6.10 mmol). After 10 minutes, Intermediate 2 (1.14 g, 4.06 mmol) was added and the mixture was heated to 80 °C. After 22 hours, the reaction was cooled to room temperature, quenched with saturated NH_4Cl and some extra H_2O, then extracted three times with Et_2O. The extracts were washed once with H_2O, then once with brine, dried over $MgSO_4$, and

concentrated to 2.61 g yellow oil. The crude product was purified by flash chromatography (1x10-20% EtOAc/hexanes, 1x10% EtOAc/hexanes) to isolate Intermediate 31 (4-[5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) as a yellow oil (1.13 g, 65%): MS (APCI): (M+1)=430, 330 (M-BOC).

Intermediate 31 (1.13 g, 2.63 mmol) was treated with HCl in dioxane/EtOAc according to the procedure for Example 14, with stirring at room temperature overnight. After the usual work-up, the solid was triturated with 40 ml Et_2O, filtered, and washed with 2 more portions of Et_2O to give the title product as a white solid (0.721 g, 75% yield): MS(M+1)=330.

Examples 56-57 were synthesized in a manner similar to that described for Example 51.

Example 52: 5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrogen chloride. To a room temperature solution of piperidine-1,3-dicarboxylic acid-1-tert-butyl ester (5.00 g, 21.81 mmol) in 20% MeOH/toluene (100 ml) was added 14.18 ml of (trimethylsilyl)diazomethane (2.0 M, 28.35 mmol) dropwise and the reaction was monitored by TLC until completion and then concentrated under reduced pressure to yield 4.44 g (83.7%) of piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester-3-methyl ester (Intermediate 53). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.4 (s, 9 H), 1.6 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 1.6 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 2.0 (m, 1 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 1 H), 3.0 (s, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 3.9 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.1 (s, 1 H).

To a -78 °C stirred solution of Intermediate 53 (2.22 g, 9.13 mmol) in dry THF (30 ml) was added NaHMDS (sodium hexamethyldisilazane) (1.0 M in THF, 10.03 mmol) dropwise. The reaction was stirred at this temperature for 30 minutes and then iodomethane (0.682 ml, 10.95 mmol) was added dropwise. The reaction was allowed to warm to room temperature overnight with good stirring. The reaction was cooled and then quenched with saturated NH_4Cl. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with 20 ml of EtOAc and the organic extracts were combined. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The oil was purified by silica chromatography using hexanes/EtOAc (0->15%) to yield 2.25 g (95.8%) of 3-methyl-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-methyl ester (Intermediate 54). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.0 (s, 3 H), 1.3 (s, 9 H), 1.4 (m, 2 H), 1.9 (m, 2 H), 3.0 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.5 (s, 3 H), 3.7 (d, J=13.4 Hz, 1 H).

To a 0 °C stirred solution of Intermediate 54 (1.17 g, 4.56 mmol) in dry THF (20 ml) was added $LiAlH_4$ (1.0 M in THF, 9.11 ml, 9.11 mmol) dropwise and the reaction was allowed to warm to room temperature. Upon completion as indicated by TLC, the reaction was carefully quenched with saturated NH_4Cl and EtOAc was added. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 15 ml) and the organic extracts were combined. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and

concentrated under reduced pressure to yield 0.844 g (42.1%) of 3-hydroxymethyl-3-methyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate 55). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.9 (s, 3 H), 1.3 (m, 2 H), 1.5 (s, 9 H), 1.5 (m, 3 H), 2.9 (s, 1 H), 3.1 (s, 1 H), 3.5 (d, J=11.5 Hz, 1 H), 3.8 (m, 2 H).

To a 0 °C stirred solution of Intermediate 55 (0.844 g, 3.68 mmol) in dry CH_2Cl_2 (25 ml) was added Et_3N (0.513 ml, 3.682 mmol) and the reaction was stirred for 15 minutes. Methanesulfonyl chloride (0.285 ml, 3.682 mmol) was added dropwise and the reaction was allowed to warm to room temperature overnight with good stirring. The reaction was complete by TLC, and Et_2O (100 ml) was added. The mixture was filtered and the filter caked was washed with additional Et_2O. The filtrate was then concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed with hexanes/EtOAc (0->25%) to yield 1.05 g (93.1%) of 3-methanesulfonylmethyl-3-methyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate 56). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.0 (s, 3 H), 1.4 (m, 1 H), 1.4 (s, 9 H), 1.6 (m, 3 H), 3.0 (s, 3 H), 3.2 (s, 1 H), 3.5 (s, 2 H), 4.0 (d, J=2.4 Hz, 2 H).

To Intermediate 23 (0.300 g, 1.22 mmol) in dry DMF (10 ml) was added Cs_2CO_3 (0.596 g, 1.83 mmol) and the mixture was stirred for 30 minutes. Intermediate 56 (0.412 g, 1.34 mmol) was added and the reaction was heated to 80 °C overnight with good stirring. The reaction was not complete by HPLC (81% conversion), however, the heat was turned off and the reaction was allowed to cool to room temperature. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl followed by addition of small amount of H_2O and then poured into Et_2O. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 15 ml). The organic extracts were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The oil was purified by silica chromatography using hexanes/EtOAc (0->10%) to yield 0.127 g (22.8%) of 3-[5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxymethyl]-3-methyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate 57). MS (APCI): (M+1)=458. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.1 (s, 3 H), 1.4 (s, 9 H), 1.5 (m, 1 H) 1.6 (m, 2 H), 1.7 (m, 1 H), 3.3 (s, 1 H), 3.5 (m, 3 H), 4.2 (d, J=30.0 Hz, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 7.3 (s, 1 H), 7.3 (s, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.6 (m, 1 H).

To a room temperature stirred solution of Intermediate 57 (0.127 g, 0.278 mmol) in EtOAc (0.925 ml) was added 0.902 ml of a 4.0 M HCl solution in dioxane. The reaction was allowed to stir overnight at room temperature. Upon completion as indicated by HPLC, the reaction was concentrated under reduced pressure. EtOAc was added to the solid and then concentrated down under reduced pressure. This process was repeated five times. The solid was triturated with EtOAc/Et_2O (2:1), the solid was filtered and then washed with Et_2O (2 x 15 ml). The solid was placed in a drying oven under reduced pressure to yield 0.089 g (81.7%) of the title product.

Example 53: 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(3-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrogen chloride. The title product was synthesized in the same manner as Example 52 from Intermediate 1 to yield 0.121 g (76.1%) of product.

Example 54: 5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-piperdin-4-ylmethoxy)-1H-indazole hydrogen chloride. The compound was synthesized in the same manner as Example 52 from 5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol (Intermediate 23) and 4-methanesulfonyloxymethyl-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, synthesized from piperidine-1,4-dicarboxylic acid mono-tert-butyl ester in the same manner as Intermediate 56, to yield 0.068 g (50.3%) of the title product.

Example 55: (R)-5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole maleate. 3-[5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxymethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester was prepared according to the procedure for Intermediate 57 from Intermediate 23 (0.500 g, 2.03 mmol) and (R)-3-methanesulfonyloxymethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.655g, 2.23 mmol). A room temperature stirred solution of carbamate in EtOAc (5.43 ml) was treated with 5.30 ml of a 4.0 M HCl solution in dioxane. The reaction was allowed to stir overnight at room temperature and was concentrated under reduced pressure, triturated with EtOAc and again concentrated under reduced pressure. This process was repeated three times. Recrystallization of the foam was attempted from hexanes/EtOAc and acetone/hexanes without success. The free base was formed by adding Dowex 550A (OH) Anion Exchange Resin to a stirred solution of the salt in MeOH (10 ml). The mixture was stirred for 30 minutes, filtered and the beads washed three times with 20 of methanol. The organic phase was concentrated under reduced pressure to yield 0.3628 g of the free base as a yellow oil. To a stirred solution of the oil in EtOAc (10 ml) was added maleic acid (0.111 g, 1.0 equivalents). A solid precipitated out and the mixture was concentrated under reduced pressure. The solid was triturated with hexanes/Et_2O, filtered and washed with Et_2O. The white solid was dried in the oven under reduced pressure at 80 °C overnight to yield 0.390 g (69.6%) of the title maleate salt.

Example 56: 5-chloro-1-(2,5-difluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride. A solution of 2-amino-5-chloro-benzoic acid (3.0 g, 17.0 mmol) and (2,5-difluoro-phenyl)-hydrazine hydrochloride (3.2 g, 17.5 mmol) in dry THF (tetrahydrofuran) (20 ml) was treated with HOBT (1-hydroxybenzotriazole hydrate) (5.4 g, 35.0 mmol). The resulting mixture was cooled to about -12 °C. N-Me-morpholine (3.7 g, 36.7 mmol) was added and the mixture was stirred for 5 minutes before adding EDAC-HCl (1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride) (3.4 g , 17.5 mmol). The mixture was stirred at -12 °C for 1 hour and then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction was partitioned between EtOAc (50 ml) and water (50 ml). The layers were separated and the organic layer was washed four times with saturated aqueous NaCl, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuum. The resulting

solid was triturated with ether, filtered and dried in the vacuum oven overnight at 70 °C and 15 mm Hg to provide intermediate 36 (2-amino-5-chloro-benzoic acid N'-(2,5-difluoro-phenyl)-hydrazide) (4.0 g, 77% yield) as a light yellow solid: MS (APCI): (M+1)=298.0

To a 0 °C solution of intermediate 36 (3.9 g, 13.0 mmol) in 1M HCl (35 ml) was added slowly a solution of $NaNO_2$ in 10 ml water. The resulting mixture was stirred 10 minutes before diluting with 1:1 EtOH/ H_2O (50 ml). The mixture was heated to reflux for 3 hours, cooled to room temperature and let stir 1 hour. The solid was filtered off, washed twice with 20 ml of water, and dried in the vacuum oven overnight at 70 °C (15 mm Hg) to afford intermediate 37 (5-chloro-1-(2,5-difluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol) (3.7 g, 95% yield) as a brown solid: MS (APCI): (M+1)=281.0.

Intermediate 38 was prepared according to the procedure for intermediate 34 described above using intermediate 37 (0.5 g, 1.8 mmol), and intermediate 2 as starting materials to obtain the desired product, intermediate 38 (4-[5-chloro-1-(2,5-difluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) (0.48 g, 58% yield): MS (APCI): (M+1)=464.0.

Intermediate 39 was prepared according to the procedure for Example 14 described above using intermediate 38 (0.45 g, 0.97 mmol), as the starting material to obtain desired title product 5-chloro-3-cyclohexyloxy-1-(2,5-difluoro-phenyl)-1H-indazole hydrochloride (0.35 g, 90% yield.

Examples 59-95 were synthesized in a manner similar to that described for Example 58 using the appropriate 2-amino-benzoic acid. Examples 96-97 were synthesized in a manner similar to that described for Example 58, except CH_3CN/DMF was used in place of DMF in the reaction of the indazol-3-ol with Cs_2CO_3. Example 98 was synthesized in a manner similar to that described for Example 58, except Cs_2CO_3 was replaced by NaH. Example 99 was synthesized in a manner similar to that described for Example 58, except pyridylhydrazine was used instead of phenylhydrazine.

Example 100: 4-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride. 2-Amino-6-fluorobenzoic acid (2.00 g, 12.89 mmol) was combined with 2-fluorophenylhydrazine hydrochloride (2.096 g, 12.89 mmol) and HOBt (3.949 g, 25.79 mmol) in dry THF (75 ml) and cooled to about -12 °C. N-Methylmorpholine (2.835 ml, 25.79 mmol) was added, the mixture was stirred for 5 minutes, then EDC hydrochloride (2.66 g, 13.88 mmol) was added. The mixture was maintained at a temperature between -14 and -10 °C for 1 hour, then allowed to slowly warm to room temperature and stirred for 18 hours. The mixture was cooled to 0 °C, then filtered through CELITE® (diatomaceous earth). The filtrate was diluted with EtOAc, treated with saturated $NaHCO_3$ and the layers separated. The organic layer was washed twice with 50% saturated $NaHCO_3$ and then dried over $MgSO_4$ and concentrated. The resulting solid was triturated with dichloromethane, filtered, rinsed with a very small amount of dichloromethane and dried. The filtrate from the trituration was re-triturated with a small

amount of dichloromethane, filtered, rinsed with a tiny amount of dichloromethane and dried. The filtrate was concentrated to dryness, triturated with a small amount of Et_2O, filtered, rinsed with a tiny amount of ether and dried. The three solids were combined to afford a total of 2.182 g (64%) of 2-amino-6-fluoro-benzoic acid N'-(2-fluoro-phenyl)-hydrazide (Intermediate 44) as an off-white solid. MS (APCI): (M-1)=262.0.

Intermediate 44 (2.182 g, 8.289 mmol) was suspended in 1M HCl (20 ml), cooled to 0 °C and treated dropwise with a solution of sodium nitrite (1.144 g, 16.58 mmol) in water (7 ml). The mixture was stirred for 10 minutes at 0 °C, diluted with 1:1 EtOH/H_2O (30 ml) and heated to reflux for 3 hours, then stirred at room temperature for 18 hours. The solid was filtered, rinsed with water and dried to afford 1.939 g (95%) of 4-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol (Intermediate 45) as a tan solid. MS (APCI): (M+1)= 247.1, (M-1)=245.0.

4-[4-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate 46) was prepared as described above for Intermediate 42 using Intermediate 45 (300 mg, 1.218 mmol), PS-BEMP resin (1.108 g) and 4-methanesulfonyloxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate 2) (374 mg, 1.34 mmol) in DMF (10 ml) to afford 265 mg (51%) of Intermediate 46 as a yellow oil. MS (M+1)=430.2.

The title product was prepared as described above for Example 41 using (Intermediate 46) (265 mg, 0.617 mmol) and 4 M HCl in dioxane (2.00 ml) in EtOAc (2 ml) to afford 202 mg (89%) as a white solid.

Examples 101-103 were synthesized in a manner similar to that described for Example 100.

Example 104: (S)-(-)-1-phenyl-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine hydrochloride. To a solution of 2-chloronicotinoyl chloride (5.05 g, 2.87 mmol) in 50 ml of anhydrous methylene chloride at 0 °C was added triethylamine (4.5 ml, 3.23 mmol) followed by phenylhydrazine (2.9 ml, 2.95 mmol). The reaction mixture was concentrated on a rotary evaporator. Water (40 ml) was added and the mixture was extracted three times with 80 ml of EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and then concentrated. The solid residue was triturated with a 1:1 mixture of EtOAc and hexanes (60 ml). The solid was collected by filtration and then air-dried after washing twice with 10 ml of ether. The neat solid was then heated to 175 °C for approximately 15 minutes. The solid melted at 175 °C to an orange colored liquid initially and then solidified to give 1.84 g of a brown solid, Intermediate 14 (1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ol). MS (APCI): 212 (M+1, 100%).

Intermediate 15 (3-(1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yloxymethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) was prepared according to the procedure described above for the preparation of Intermediate 3 using Intermediate 11 and Intermediate 14 as

the starting materials and stirred at 100 °C for 1.5 hours. $[\alpha]_D^{24}$= +17.4° ($CHCl_3$, c=10.8), MS (APCI): 409 (M+H, 60%), 309 (100%).

To a solution of Intermediate 15 (0.72 g, 1.75 mmol) in 7 ml of EtOAc at room temperature was added a 4M HCl solution in dioxane (5 ml, 20.0 mmol). The pale yellow solution turned into a bright yellow solution and after stirring for 5 minutes, a precipitate formed. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solid was collected by filtration and washed with ether (5x10 ml). The yellow solid was dried overnight under vacuum at 90 °C to give 0.52 g of the title hydrochloride salt as a white solid.

Example 105 were synthesized in a manner similar to that described for Example 104.

Example 106: 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate. To a stirred suspension of 2-fluorophenylhydrazine, hydrochloride (100 g, 0.614 moles) in ethanol (1.0 L) was added in a stream over a 10 minute period at 22-23 °C, triethylamine (68.4g, 0.68 moles). The suspension was stirred for 5 minutes and then isatoic anhydride (100g, 0.614 moles) was added. The resulting suspension was stirred at temperatures reaching reflux (78 °C) over the next hour as a solution formed. The solution was stirred at reflux for 2.5 hours. It was then stirred at -10 °C for 2 hours and filtered. The solid was rinsed with ethyl acetate (100 ml) and pressed dry under suction. The solid was suspended in water (400 ml) and stirred at room temperature for 0.5 hour. The solid was filtered off, washed with water (5x30 ml) and pressed dry under suction. Further drying in vacuo at 33 °Cfor 17 hours afforded 63.3 g (42%) of Intermediate 48 (2-amino-benzoic acid N'-(2-fluoro-phenyl)-hydrazide). The organic filtrate was concentrated in vacuo to dryness. The residue was triturated with water (500 ml, then 3x200 ml) and suspended in ethanol:ethyl acetate (1:1, 150 ml). The solid was filtered off, rinsed with ethyl acetate (50 ml) and pressed dry under suction. Further drying in vacuo at 32 °C for 6 hours provided an additional 13.7g (9%) of product. Total yield = 77.0g (51%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.1 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.8 (t, 1H), 6.7 (m, 2H), 6.5 (t, 1H), 6.4 (s, 2H).

To a stirred suspension of Intermediate 48 (150 g, 0.257 moles) in 1 N HCl (560 ml) at -3 °C to -2 °C was added dropwise over a 40 minute period, a solution of sodium nitrite (35.5 g, 0.514 moles) in water (175 ml). Gas evolution was noted. The foamy suspension was stirred at 0 °C to -5 °C for 0.5 hour. Ethanol (1.05 L) was added and the solution was heated to reflux over a 45-minute period. The suspension was stirred at reflux for 1.5 hours. Ethanol (~250 ml) was distilled off at atmospheric pressure over the next 45 minutes. The suspension was cooled with stirring to -10 °C for 0.5 hour and filtered. The solid was rinsed four times with 30 ml of isopropanol and pressed dry under suction. Further drying in vacuo at 58 °C for 7 hours afforded 52.5 g (89.5%) of

48
47

Intermediate 1 (1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.7 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (t, 1H).

To Intermediate 1 (52 g, 0.228 moles) in dimethylformamide (480 ml) was added cesium carbonate (111.5 g, 0.342 moles) with stirring. The mixture was stirred at room temperature for 0.5 hour. The 4-methanesulfonyloxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester Intermediate 2 (70 g, 0.251 moles) was added and the mixture was stirred at 80-85 °C for 18 hours. The resulting suspension was cooled to 10 °C with an ice-water bath. Saturated aqueous ammonium chloride (250 ml) was added in a stream over a 20-minute period. The mixture was poured into stirred ice-water (2 L). The mixture was extracted with ether (1 L, 500 ml). The extract was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to an orange-amber oil (124 g). This oil was dissolved in a mixture of hexane:ethyl acetate (1:8, 150 ml). Silica gel (230-400 mesh, 150 g) was added to the turbid solution. The slurry was poured onto a silica gel (230-400 mesh, 850g) pad. The pad was eluted with ethyl acetate in hexane (5% → 8%). The total volume of solvent used was 21 L. The combined eluates were concentrated in vacuo to 88 g (94%) of Intermediate 3 (4-[1-(2-Fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) as a pale yellow gum. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.7 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.15 (t, 1H), 5.1 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (s, 9H).

To a stirred solution of Intermediate 3 (85 g, 0.207 moles) in ethyl acetate (600 ml) at 21 °C was added in a narrow stream over a 35-minute period, 4M HCl in dioxane (600 ml) causing a temperature rise to 24 °C. The solution was stirred at 22-23 °C for 3 hours. The solution was concentrated in vacuo to a thick oil which began to solidify. Ethyl acetate (200 ml) was added and the resulting thick suspension was stirred at 0 °C for 1 hour. The solid was filtered off, rinsed twice with 30 ml of ethyl acetate and pressed dry under suction. Further drying in vacuo at 35 °C for 16 hours afforded 66.5 g (93%) of 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.7 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.2 (t, 1H), 5.2 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H). MS (APCI): (M+1)=311.

A mixture of 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride (9.0 g, 0.026 moles) in tetrahydrofuran (20 ml) and water (100 ml) was stirred at room temperature for 0.5 hour as a solution formed. Sodium carbonate (15 g, 0.142 moles) was added portion-wise over a 5-minute period, followed by ether (150 ml). The mixture was shaken and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ether (100 ml). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to a gum (8.0 g, 99% crude). To this gum was added, all at once, a solution of L-tartaric acid (4.0 g, 0.0267 mol) in water (80 ml). The mixture was stirred for ~2 minutes when a complete solution formed. Stirring was continued and after ~2 minutes solid

49
48

began precipitating. The suspension was stirred at 0 °C for 3 hours and filtered. The solid was rinsed with water (15 ml) and pressed dry under suction. Further drying in vacuo at 50 °C for 16 hours provided 10.2 g (85.5%) of the L-tartrate salt - 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate.

Example 107: (S)-5-fluoro-1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole L-tartrate. 2-Amino-5-fluoro-benzoic acid (20.0 g, 129 mmol) was dissolved in dry THF (390 ml). 1,1'-Carbonyldiimidazole (CDI, 22.0 g, 135 mmol) was added in one portion. Some gas evolution was observed and a very thick beige solid precipitated out. The suspension was stirred for 1 hour 20 minutes at room temperature. Eventually, the precipitate thinned out. *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA, 27 ml, 155 mmol) was added, which caused the precipitate to fully dissolve, followed by the addition of (2-fluoro-phenyl)-hydrazine hydrochloride (23.1 g, 142 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was carefully quenched with water (1 L) and ethyl acetate (500 ml) was added. The two layers were separated and the aqueous layer was washed twice with 200 ml of water, then twice with 100 ml of saturated, aqueous $NaHCO_3$ solution, then with saturated brine, and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed to give 32.21 g (95% yield) of intermediate 22 (2-amino-5-fluoro-benzoic acid N'-(2-fluoro-phenyl)-hydrazide) as a brown-red solid. MS (APCI): (M+1) = 264. ^1H and ^{19}F NMR spectra agreed with the structure. The solid was used in the next step without any further purification.

A 500-ml, 3-necked, round bottomed-flask equipped with a magnetic stirrer, an addition funnel and a thermometer was charged with a suspension of intermediate 22 (10.00 g, 38 mmol) in 1 N HCl (130 ml) and ethanol (130 ml). The suspension was heated to 76 °C, which caused the solid to fully dissolve. A solution of $NaNO_2$ (5.24 g, 76 mmol) in water (12 ml) was added dropwise over 15 minutes. Gas evolution was observed and, after a few minutes, a beige solid crashed out of solution. When the $NaNO_2$ solution addition was complete, the mixture was refluxed for 1 hour. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solid was filtered, washed with water (3x50 ml) and dried at 50 °C for 24 hours in a vacuum oven at 17 torr to give 4.18 g (92%) of intermediate 23 (5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol) as a beige solid. MS (APCI): (M+1)=247. ^1H and ^{19}F NMR spectra agreed with the structure. The solid was used in the next step without any further purification.

Intermediate 23 (9.86 g, 40 mmol) was dissolved in DMF (100 ml). K_2CO_3 (8.30 g, 60 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. Then a solution of (S)-3-methanesulfonyloxy-methyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester intermediate 11 (11.75 g, 40 mmol) in 10 ml of DMF was added in one portion and the resulting mixture was stirred at 80-85 °C for 18 hours. Saturated, aqueous NH_4Cl solution (200 ml) and water (1 L) were added and the aqueous phase was extracted with MTBE (methyl tert-butyl ether) (3x200 ml). The combined organic extracts were washed

twice with 100 ml of water, then saturated brine, and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under vacuum to give a brown solid that was passed through a plug of silica gel (hexanes/ethyl acetate 3/1 as mobile phase) to give 16.37 g (92% yield) of Intermediate 24 ((S)-3-[5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxymethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) as a very thick yellow oil. MS (APCI): (M+1)= 444. ^1H and ^{19}F NMR spectra agreed with the structure.

Intermediate 24 (20.6 g, 46 mmol) was dissolved in ethyl acetate (150 ml) and the solution was cooled in an ice water bath. 4 M HCl in dioxane (150 ml) was added in one portion and the mixture was allowed to warm up to room temperature. After 1 hour the solvent was removed under vacuum to give a very thick, pale yellow oil. Ethyl acetate was added to redissolve the oil and removed under vacuum to give a foamy, yellow solid. Diethyl ether (300 ml) was added to the oil and the suspension was slurried for 18 hours at room temperature. The resulting solid was filtered, washed twice with 50 ml of diethyl ether and dried in a vacuum oven at 50 °C for 24 hours to give 15.39 g (87%) of (S)-5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride as a pale yellow solid. MS (APCI): (M+1)=344. ^1H and ^{19}F NMR spectra agreed with the structure.

(S)-5-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride (14.0 g, 37 mmol) was suspended in ethyl acetate (100 ml) and a 1 M solution of K_2CO_3 in water (100 ml) was added. The resulting mixture was vigorously stirred, which caused the solid to dissolve completely. After 1 hour, the two layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with 50 ml of ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under vacuum to give 11.9 g (94%) of the free base (S)-5-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole as a very thick yellow oil. ^1H and ^{19}F NMR spectra agreed with the structure.

The free base (20.9 g, 61 mmol) was dissolved in methanol (200 ml). L-tartaric acid (9.1 g, 61 mmol) was added in one portion and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes to give a clear solution. The solvent was removed under vacuum to give a pale yellow solid, which was slurried in diethyl ether (500 ml) for 2 hours. The solid was filtered, washed with diethyl ether (50 ml) and dried in vacuum oven at 50 °C and 17 torr for 2 hours and then at room temperature for 48 hours to give 27.8 g (93%) of the L-tartrate salt (S)-5-fluoro-1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole L-tartrate as a white solid. ^1H and ^{19}F NMR spectra agreed with the structure. HPLC: chemical purity: 98.7% a/a; chiral: 100% ee. Combustion (CHN) analysis: passed.

Examples 108-111 were synthesized in a manner similar to that described for Example 107, except Cs_2CO_3 was used instead of K_2CO_3 and HCl was used for for deprotection and salt formation.

Ex. #	NAME	MS MP (°C) CHN NMR and $[\alpha]_D^{24}$
1	1-(2-Fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	210-211 °C Found for $C_{18}H_{18}FN_3O.HCl.0.25H_2O$: C, 61.32; H, 5.59; N, 11.71; F, 5.39; Cl, 10.09 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 2.06 (m, 2 H), 2.28 (ddd, J=10.31, 7.02, 3.42 Hz, 2 H), 3.11 (ddd, J=12.63, 8.60, 3.66 Hz, 2 H), 3.26 (m, 2 H), 5.11 (ddd, J=11.35, 7.56, 3.54 Hz, 1 H), 7.19 (t, J=7.44 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J=8.54, 3.42 Hz, 1 H), 7.37 (dt, J=8.48, 4.13 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=8.30, 0.98 Hz, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.62 (m, 1 H), 7.75 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 9.09 (s, 2 H)
2	(S)-(+)-1-(2-Fluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole maleate	MS(APCI) M+1=328 158-160 °C Found for $C_{18}H_{18}FN_3O2.C_4H_4O_4$: C, 59.71; H, 4.84; N, 9.44; F, 4.44 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.03 (td, J=12.20, 3.42 Hz, 2 H), 3.21 (d, J=13.18 Hz, 1 H), 3.39 (d, J=11.96 Hz, 1 H), 3.74 (td, J=12.38, 2.56 Hz, 1 H), 4.03 (dd, J=12.57, 3.05 Hz, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.45 (ddd, J=14.76, 11.47, 4.76 Hz, 2 H), 5.99 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 7.28 (dd, J=8.54, 3.66 Hz, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.61 (m, 1 H), 7.73 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 8.82 (s, 2 H) $[\alpha]_D^{24}$= +2.9 degrees (MeOH, c=6.5)
3	(S)-(+)-1-(2,4-Difluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole maleate	MS(APCI) M+1=346 150-151 °C Found for $C_{18}H_{17}F_2N_3O2.C_4H_4O_4$: C 57.09; H, 4.42; N, 8.99; F, 8.02 $[\alpha]_D^{24}$= +1.6 degrees (MeOH, c=5.1)
4	1-(2-Fluorophenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=326 131-133 °C Found for $C_{19}H_2OFN_3O.HCl.0.4H_2O$: C, 61.87; H, 6.16; N, 11.37; F, 5.08; Cl, 9.61
5	(R)-(-)-1-(2-Fluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=328 103-104 °C Found for $C_{18}H_{18}FN_3O_2.HCl.0.15H_2O$: C, 59.00; H, 5.32; N, 11.12; F, 5.42; Cl, 9.55 $[\alpha]_D^{24}$= -4 degrees (MeOH, c=5.0)
6	(S)-(-)-1-(2-Fluorophenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=326 196-197 °C Found for $C_{19}H_20FN_3O.HCl.0.2H_2O$: C, 62.45; H, 5.96; N, 11.22; F, 5.19; Cl, 9.69 $[\alpha]_D^{24}$= -15.7 degrees (MeOH, c=5.1)
7	(S)-(-)-1-(2-Fluorophenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=312 100-101 °C Found for $C_{18}H_{18}FN_3O.HCl.0.45H_2O$: C, 60.78; H, 5.70; N, 11.97; F, 5.43; Cl, 9.96 $[\alpha]_D^{24}$ = -1 degree (MeOH, c=5.0)

51

8	(S)-1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.1 Found for $C_{18}H_{17}F_2N_3O$ HCl.0.47 H_2O; C, 57.38; H, 4.91; N, 10.99; F, 9.78; Cl, 9.68 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (dd, J=11.7, 7.1 Hz, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=11.8, 8.2 Hz, 1 H), 4.4 (m, 2 H), 7.2 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.5 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.7 (td, J=8.9, 5.9 Hz, 1 H), 7.8 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 9.1 (bs, 2 H).
9	(R)-1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.1 Found for $C_{18}H_{17}F_2N_3O$ HCl.0.38 H_2O; C, 57.64; H, 4.94; N, 11.16; F, 9.80; Cl, 9.61 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (dd, J=11.7, 7.1 Hz, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=11.6, 7.9 Hz, 1 H), 4.4 (m, 2 H), 7.2 (m, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.5 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.7 (td, J=8.9, 6.1 Hz, 1 H), 7.8 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 9.1 (bs, 2 H)
10	1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.1 Found for $C_{18}H_{17}F_2N_3O$.1.2 HCl; C, 58.32; H, 4.88; N, 11.22; F, 9.61; Cl, 11.37 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.5 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.7 (td, J=8.9, 6.1 Hz, 1 H), 7.8 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 9.0 (bs, 2 H).
11	(R)-1-(2-Fluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=312.1 Found for $C_{18}H_{18}F_1N_3O$1.05 HCl.0.46 H_2O; C, 60.33; H, 5.59; N, 11.61; F, 5.40; Cl, 10.77 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=11.5, 8.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 2 H), 7.2 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.3 (dd, J=8.5, 3.7 Hz, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.6 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.8 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 9.2 (bs, 2 H).
12	(S)-(-)-1-(2-Fluorophenyl)-3-(pyrrolidin-2-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=298 130-131 °C Found for $C_{17}H_{16}FN_3O$.1.05HCl.0.3H_2O: C, 59.98; H, 5.27; N, 12.26; F, 5.53; Cl, 10.76 $[\alpha]_D^{24}$= -10.5 degrees (MeOH, c=6.1)
13	(R)-(+)-1-(2-Fluorophenyl)-3-(pyrrolidin-2-yloxy)-1H-indazole maleate	MS(APCI) M+1=298 116-117 °C Found for $C_{17}H_{16}FN_3O$.C4H4O4: C, 60.97; H, 4.81; N, 10.13; F, 4.67 $[\alpha]_D^{24}$= +10.1 degrees (MeOH, c=7.3)
14	(R)-1-Phenyl-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=294.1 Found for $C_{18}H_{19}N_3O$.1.0 HCl.0.23 H_2O; C, 64.35; H, 6.17; N, 12.21; Cl, 10.52 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.9 (m, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=11.7, 8.1 Hz, 1 H), 4.5 (m, 2 H), 7.2 (m, 1 H), 7.3 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.8 (dd, J=15.7, 8.9 Hz, 2 H), 9.2 (bs, 2 H).

15	(±)-1-Phenyl-3-(piperidin-3-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=294 183-184 °C Found for $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$: C, 65.31; H, 6.15; N, 12.66; Cl, 10.72
16	(±)-1-Phenyl-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=308 215-216 °C Found for $C_{19}H_{21}N_3O.HCl$: C, 66.41; H, 6.43; N, 12.05; Cl, 10.40
17	(±)-1-Phenyl-3-(piperidin-4-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=308 218-219 °C Found for $C_{19}H_{21}N_3O.HCl$: C, 66.22; H, 6.56; N, 12.01; Cl, 10.32
18	(R)-(+)-1-Phenyl-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=308 163-164 °C Found for $C_{19}H_{21}N_3O.HCl$: C, 66.04; H, 6.50; N, 12.13; Cl, 10.35 $[\alpha]_D^{24}$= +14.4 degrees (MeOH, c = 5.0)
19	(S)-(-)-1-Phenyl-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=308 165-166 °C Found for $C_{19}H_{21}N_3O.HCl$: C, 66.02; H, 6.49; N, 12.04; Cl, 10.11 $[\alpha]_D^{24}$= -17.1 degrees (MeOH, c = 4.9)
20	1-Phenyl-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=294 154-156 °C Found for $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$: C, 65.28; H, 6.05; N, 12.58; Cl, 10.90
21	(S)-(+)-3-(Morpholin-2-ylmethoxy)-1-phenyl-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=310 165-166 °C Found for $C_{18}H_{19}N_3O_2.HCl$: C, 62.22; H, 5.79; N, 12.00; Cl, 10.54 $[\alpha]_D^{24}$= +3.3 degrees (MeOH, c=10.2)
22	(S)-1-Phenyl-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=294.1 Found for $C_{18}H_{19}N_3O.1.05\ HCl.0.39\ H_2O$; C, 63.79; H, 5.96; N, 12.12; Cl, 11.16 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.9 (m, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H) 3.3 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=11.6, 7.9 Hz, 1 H), 4.5 (m, 2 H), 7.2 (m, 1 H), 7.3 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.8 (dd, J=14.9, 8.3 Hz, 2 H), 9.3 (bs, 2 H).
23	(S)-1-(3,4-Difluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	177-179 °C Found for $C_{18}H_{17}F_2N_3O_2.1.05\ HCl.\ 0.15\ H_2O$; C, 55.67; H, 4.43; N, 10.67; Cl, 9.38; F, 10.00
24	(S)-1-(2,6-Difluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	217-218 °C Found for $C_{19}H_{19}F_2N_3O1.1.0\ HCl$; C, 56.45; H, 4.55; N, 10.95; Cl, 9.26 $[\alpha]_D^{24}$ = +2.2 degrees (MeOH, c=7.2)

53

25	(S)-1-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole maleate	139-141 °C Found for $C_{19}H_{19}F_2N_3O$1.1.0 $C_4H_4O_4$; C, 59.76; H, 5.02; N, 8.99; F, 8.27 $[\alpha]_D^{24}$= -8.9 degrees (MeOH, c=7.2)
26	(S)-1-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole maleate	169-170 °C Found for $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2.C_4H_4O_4$: C, 55.10; H, 4.14; N, 8.67; F, 11.91 $[\alpha]_D^{24}$= +4.2 degrees (MeOH, c = 8.8)
27	1-(2,5-Difluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.1 Found for $C_{18}H_{17}F_2N_3O$.1.0 HCl; C, 58.78; H, 4.79; N, 11.35; F, 10.24; Cl, 9.92 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.2 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (m, 3 H), 7.8 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.8 (bs, 2 H).
28	(S)-(+)-1-(2,5-Difluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole maleate	MS(APCI) M+1=346 156-157 °C Found for $C_{18}H_{17}F_2N_3O_2.C_4H_4O_4$: C, 57.44; H, 4.64; N, 9.08; F, 8.26 $[\alpha]_D^{24}$= +3.8 degrees (MeOH, c=5.5)
29	1-(3,5-Dichloro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=362.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.2 (ddd, J=12.6, 8.6, 3.7 Hz, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.2 (ddd, J=7.6, 4.1, 3.9 Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 7.6 (ddd, J=8.5, 7.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.8 (m, 3 H), 7.9 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.8 (s, 2 H)
30	(R)-1-(2,5-Difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (dd, J=11.7, 7.1 Hz, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=11.6, 7.9 Hz, 1 H), 4.4 (m, 2 H), 7.2 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.6 (m, 3 H), 7.8 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 9.1 (bs, 2 H).
31	(±)-1-(2,5-Difluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=344.2 Found for $C_{19}H_{19}F_2N_3O$.1.0 HCl.0.03 H_2O; C, 59.72; H, 5.36; N, 10.78; F, 9.59; Cl, 9.38 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (d, J=11.5 Hz, 1 H), 3.4 (d, J=11.5 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.4, 7.2 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.2 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.6 (m, 3 H), 7.8 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 9.0 (m, 1 H), 9.1 (m, 1 H).
32	(S)-1-(2,5-Difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.1 Found for $C_{18}H_{17}F_2N_3O$.1.0 HCl.0.40 H_2O; C, 58.30; H, 4.96; N, 11.12; F, 9.79; Cl, 9.81 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.4 (m, 2 H), 7.2 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.6 (m, 3 H), 7.8 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 9.3 (bs, 2 H).

54

33	(S)-1-(3,4-Difluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=344.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.36 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.20 (d, J=12.45Hz, 1H), 3.36 (d, J=11.96Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 7.20 (t, J=7.45Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.75 (m, 3H), 9.06 (s, 2H).
34	1-(3,4-Difluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.04 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.24 (dd, J=7.32, 4.15Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 7.20 (t, J=7.20Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 3H), 9.05 (bs, 2H)
35	(S)-1-(3,4-Difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.79 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.06 (dd, J=11.47, 7.08Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.35 (dd, J=11.60, 7.93Hz, 1H), 4.43 (m, 2H), 7.20 (t, J=7.20Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 3H), 9.15 (bs, 2H).
36	1-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.00 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.36 (t, J=8.42Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.06Hz, 1H), 9.01 (bs, 2H).
37	(S)-1-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.78 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 4.34 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.36 (t, J=8.30Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.73 (m, J=8.06Hz, 1H), 9.32 (bs, 2H).
38	(S)-1-(2,5-Difluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=344.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (d, J=12.7 Hz, 1 H), 3.4 (m, J=12.6, 2.6 Hz, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 7.2 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.6 (m, 3 H), 7.8 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.9 (bs, 2 H).
39	1-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=348.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (dq, J=7.4, 3.7 Hz, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.6 (m, 3 H), 9.1 (s, 1 H).
40	(R)-1-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=348.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (td, J=13.2, 7.8 Hz, 1 H), 2.9 (dt, J=14.3, 7.1 Hz, 1 H), 3.1 (dd, J=11.6, 7.0 Hz, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 2 H), 4.4 (ddd, J=17.1, 10.4, 6.7 Hz, 2 H), 7.4 (m, 3 H), 7.5 (m, 3 H), 9.3 (s, 1 H).
41	1-(4-Chloro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=328.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (ddd, J=12.6, 8.5, 3.8 Hz, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.2 (ddd, J=7.5, 4.0, 3.8 Hz, 1 H), 7.2 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.5 (ddd, J=8.5, 7.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 7.8 (m, 4 H), 8.9 (s, 2 H)
42	1-(4-Fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=312.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (ddd, J=12.7, 8.6, 3.5 Hz, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (dt, J=7.6, 3.9 Hz, 1 H), 7.2 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (ddd, J=8.4, 7.1, 1.1 Hz, 1 H), 7.7 (m, 4 H), 8.8 (s, 2 H)

43	1-(3-Fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=312.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.6 (m, 4 H), 7.8 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.9 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.7 (s, 2 H)
44	(S)-(-)-3-(Piperidin-3-ylmethoxy)-1-pyridin-2-yl-1H-indazole maleate	MS(APCI) M+1=309 181-183 °C Found for $C_{18}H_{20}N_4O.C_4H_4O_4$: C, 62.24; H, 5.38; N, 13.12 $[\alpha]_D^{24}$= -12.1 degrees (MeOH, c=6.6)
45	(S)-(-)-5-Fluoro-1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole maleate	MS(APCI) M+1=344 141-142 °C Found for $C_{19}H_{19}F_2N_3O.C_4H_4O_4$: C, 59.76; H, 5.04; N, 9.10; F, 8.10 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.39 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 1.84 (m, 2 H), 2.31 (m, 1 H), 2.81 (m, 2 H), 3.25 (d, J=13.18 Hz, 1 H), 3.43 (dd, J=12.20, 3.66 Hz, 1 H), 4.26 (dd, J=10.49, 7.08 Hz, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 7.35 (m, 3 H), 7.51 (m, 3 H), 7.61 (m, 1 H), 8.45 (s, 2 H) $[\alpha]_D^{24}$= -11.0 degrees (MeOH, c=5.8)
46	(S)-(+)-5-Fluoro-1-(2-fluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole maleate	MS(APCI) M+1=346 155-156 °C Found for $C_{18}H_{17}F_2N_3O_2.C_4H_4O_4$: C, 57.35; H, 4.55; N, 9.04; F, 8.10 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.03 (m, 2 H), 3.21 (d, J=12.69 Hz, 1 H), 3.38 (d, J=11.47 Hz, 1 H), 3.73 (td, J=12.44, 2.44 Hz, 1 H), 4.02 (dd, J=12.81, 3.05 Hz, 1 H), 4.14 (ddd, J=11.35, 6.83, 4.76 Hz, 1 H), 4.44 (ddd, J=13.97, 11.41, 4.64 Hz, 2 H), 5.99 (s, 2 H), 7.37 (m, 3 H), 7.51 (m, 3 H), 7.62 (m, 1 H), 8.82 (s, 2 H) $[\alpha]_D^{24}$= +3.8 degrees (MeOH, c=6.1)
47	(S)-(-)-5-Fluoro-1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=326 205-207 °C Found for $C_{19}H_{20}FN_3O.HCl$: C, 62.75; H, 5.62; N, 11.49; F, 5.39; Cl, 9.96 $[\alpha]_D^{24}$ = -13.1 degrees (MeOH, c=7.0)
48	(S)-(+)-1-(2,4-Difluorophenyl)-5-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole maleate	MS(APCI) M+1=364 151-152 °C Found for $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2.C_4H_4O_4$: C, 54.88; H, 4.14; N, 8.72; F, 12.29 $[\alpha]_D^{24}$ = +3.2 degrees (MeOH, c = 7.4)
49	(S)-(-)-1-(2,4-Difluorophenyl)-5-fluoro-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=362 201-203 °C Found for $C_{19}H_{18}F_3N_3O.HCl$: C, 57.20; H, 4.75; N, 10.48; F, 14.37; Cl, 8.99 $[\alpha]_D^{24}$= -11.8 degrees (MeOH, c=5.6)
50	(S)-1-(2,6-Difluorophenyl)-5-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	247-249 °C Found for $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2.1.0$ HCl: C, 54.06; H, 4.19; N, 10.44; F, 14.41; Cl, 8.84 $[\alpha]_D^{24}$= +2.1 degrees (MeOH, c=7.1)

56

51	5-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.1 Found for $C_{18}H_{17}F_2N_3O$1.1.0 HCl.0.85 H_2O; C, 56.34; H, 5.30; N, 10.87; F, 9.99; Cl, 9.41 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.6 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 9.1 (bd, J=21.0 Hz, 2 H).
52	5-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrogen chloride	MS(APCI) M+1=358 ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δ ppm 1.3 (s, 3 H), 1.6 (m, 1 H), 1.9 (m, 3 H), 3.2 (m, 4 H), 3.3 (s, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 7.3 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.6 (m, 1 H).
53	1-(2-Fluoro-phenyl)-3-(3-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrogen chloride	MS(APCI) M+1=340 ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δ ppm 1.3 (s, 3 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 3 H), 3.2 (m, 3 H), 3.3 (s, 1 H), 4.4 (m, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (m, 1 H), 7.7 (d, J=8.1 Hz, 1 H).
54	5-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-piperdin-4-ylmethoxy)-1H-indazole hydrogen chloride	MS(APCI) M+1=358 ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δ ppm 1.3 (s, 3 H) 1.8 (m, 2 H) 2.0 (m, 2 H) 3.2 (m, 3 H) 3.3 (m, 2 H) 4.3 (s, 2 H) 7.3 (m, 2 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (m, 1 H) 7.6 (m, 1 H).
55	(R)-5-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole maleate	MS(APCI) M+1=344 ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δ ppm 1.5 (m, 1 H), 1.8 (m, 1 H), 2.0 (d, J=12.2 Hz, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 3.0 (m, 2 H), 3.4 (d, J=12.9 Hz, 1 H), 3.6 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 4.5 (m, 1 H), 6.2 (s, 2 H), 7.3 (m, 2 H), 7.4 (m, J=25.4 Hz, 3 H), 7.5 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H).
56	1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=348.1 Found for $C_{18}H_{16}F_3N_3O$1.1.0 HCl.0.12 H_2O; C, 55.62; H, 4.31; N, 10.61; F, 14.57; Cl, 9.11 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.4 (td, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 7.7 (td, J=8.8, 6.0 Hz, 1 H), 8.9 (bs, 2 H).
57	(±)-5-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=344.1 Found for $C_{19}H_{19}F_2N_3O$1.1.0 HCl.0.29 H_2O; C, 58.87; H, 5.23; N, 10.87; F, 9.62; Cl, 9.49 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.8 (m, 3 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 3.4 (dd, J=12.3, 3.0 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.4, 7.0 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.8 (m, 1 H), 9.1 (bs, 2 H).
58	5-Chloro-1-(2,5-difluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=364.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 2.3 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 3.1 (ddd, J=12.4, 8.1, 3.9 Hz, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (ddd, J=7.2, 3.8, 3.7 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (m, 3 H), 7.9 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 9.1 (s, 2 H)

59	7-Methyl-1-phenyl-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=308.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 5 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (td, J=8.7, 4.4 Hz, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.0 (ddd, J=7.7, 4.0, 3.9 Hz, 1 H), 7.0 (m, 1 H), 7.2 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.5 (m, 5 H), 7.5 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.7 (s, 2 H)
60	7-Methoxy-1-phenyl-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=324.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (ddd, J=10.4, 7.1, 3.5 Hz, 2 H), 3.1 (ddd, J=12.7, 8.7, 3.5 Hz, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 5.0 (m, 1 H), 7.0 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.1 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.4 (m, 4 H), 8.9 (s, 2 H)
61	7-Chloro-1-phenyl-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1= 328.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (dt, J=7.6, 3.9 Hz, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.4 (m, 5 H), 7.5 (m, 1 H), 7.7 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1 H), 8.8 (s, 2 H)
62	4-Methyl-1-phenyl-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=308.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 3.2 (m, 4 H), 5.2 (dt, J=6.6, 3.4 Hz, 1 H), 6.9 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (dt, J=8.6, 1.7 Hz, 2 H), 9.0 (s, 2 H)
63	6-Fluoro-1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (ddd, J=10.3, 7.1, 3.7 Hz, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (ddd, J=7.7, 4.0, 3.9 Hz, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (m, 1 H), 7.8 (dd, J=8.8, 5.4 Hz, 1 H), 9.0 (s, 2 H)
64	6-Chloro-1-phenyl-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=328.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, J=14.2, 7.3, 3.7, 3.5 Hz, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (dt, J=7.3, 3.6 Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (dt, J=8.7, 1.8 Hz, 2 H), 7.8 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 7.8 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.9 (s, 2 H)
65	1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-7-(trifluoromethyl)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=380.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.0 (ddd, J=7.8, 4.2, 4.0 Hz, 1 H), 7.3 (m, 3 H), 7.6 (m, J=7.7, 7.7, 5.7, 1.8 Hz, 2 H), 7.8 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 8.1 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.9 (s, 2 H)
66	(±)-1-(3-Fluorophenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=326.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=12.2, 3.4 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.6 (m, 4 H), 7.8 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.9 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.7 (s, 1 H)
67	(±)-1-(4-Fluorophenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=326.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=12.2, 4.1 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (ddd, J=8.5, 7.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.7 (m, 4 H), 8.7 (s, 2 H)

68	(±)-1-(4-Chloro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=342.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (qd, J=12.3, 3.8 Hz, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 3.4 (dd, J=12.5, 3.4 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (m, 3 H), 7.8 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.8 (s, 2 H)
69	(±)-5-Chloro-1-phenyl-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazol hydrochloride	MS(APCI) M+1=342.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.6 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=12.2, 3.7 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (ddd, J=8.7, 1.7, 1.6 Hz, 2 H), 7.8 (m, 2 H), 8.7 (s, 2 H)
70	(±)-6-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=344.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (td, J=12.2, 8.5 Hz, 1 H), 1.7 -1.8 (m, 3H), 2.4 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.3 (s, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.8 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1 H), 9.0 (s, 2 H)
71	6-Methyl-1-phenyl-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=308.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 2.4 (s, 3 H), 3.1 (ddd, J=12.7, 8.7, 3.8 Hz, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (ddd, J=7.4, 3.9, 3.8 Hz, 1 H), 7.0 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (s, 1 H), 7.6 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.7 (dt, J=8.6, 1.7 Hz, 2 H), 8.8 (s, 2 H)
72	1-(2-Fluoro-phenyl)-6-methyl-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=326.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (ddd, J=10.4, 7.1, 3.3 Hz, 2 H), 2.4 (s, 3 H), 3.1 (ddd, J=12.6, 8.7, 3.7 Hz, 2 H), 3.3 (dd, J=7.7, 4.5 Hz, 2 H), 5.1 (ddd, J=7.7, 4.0, 3.9 Hz, 1 H), 7.0 (m, 2 H), 7.4 (ddd, J=8.4, 5.4, 3.1 Hz, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (m, 2 H), 8.8 (s, 2 H)
73	5-Chloro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	Found for $C_{19}H_{19}ClFN_3O \cdot 0.6HCl$: C, 54.94; H, 4.54; N, 9.92. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (m, 3 H), 7.8 (s, 1 H), 8.9 (s, 2 H).
74	1-(2-Fluoro-phenyl)-6-methyl-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=340.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.4 (s, 3 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.2 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 7.0 (dd, J=3.3, 0.7 Hz, 1 H), 7.0 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (t, J=7.9 Hz, 2 H), 8.8 (s, 2).
75	5,6-Difluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=348.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.6 (m, 1 H), 7.9 (m, 1 H), 8.8 (m, 2 H).

~~60~~ 59

76	5,6-Difluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=362.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.8 (s, 2 H), 3.4 (s, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 7.36-7.52 (m, 5 H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.81-7.64 (m, 1H), 8.7 (s, 2 H).
77	5-Fluoro-1-(3-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.2 (dt, J=7.4, 3.8 Hz, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 7.4 (td, J=9.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.6 (m, 4 H), 7.9 (dd, J=9.3, 3.9 Hz, 1 H), 8.8 (s, 2 H).
78	(S)-5-Fluoro-1-(3-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=344.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=12.4, 3.2 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 7.4 (td, J=9.2, 2.4 Hz, 1 H), 7.6 (m, 4 H), 7.9 (dd, J=9.3, 3.9 Hz, 1 H), 8.9 (s, 2 H).
79	5-Fluoro-1-(4-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (ddd, J=7.4, 3.9, 3.8 Hz, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.6 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.7 (m, 3 H), 8.7 (s, 2 H).
80	(S)-5-Fluoro-1-(4-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=344.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.8 (q, J=11.5 Hz, 2 H), 3.2 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.5 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1 H), 7.7 (m, 3 H), 8.8 (s, 2 H).
81	4-Fluoro-1-(3-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.2 (ddd, J=7.7, 4.0, 3.9 Hz, 1 H), 7.0 (dd, J=10.4, 7.7 Hz, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (dt, J=6.9, 1.7 Hz, 2 H), 7.6 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.9 (s, 2 H).
82	(S)-4-Fluoro-1-(3-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=344.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 7.0 (dd, J=10.3, 7.8 Hz, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.5 (m, 4 H), 7.6 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 9.0 (s, 2 H).
83	4-Fluoro-1-(4-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 6.9 (m, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.7 (m, 2 H), 8.8 (s, 2 H).
84	(S)-4-Fluoro-1-(4-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=344.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.3 (m, 1 H), 1.6 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.3 Hz, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 6.9 (m, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.7 (m, 2 H), 8.7 (s, 1 H).

85	(S)-4-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=344.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.3 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.7 (m, 2 H), 3.2 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 4.2 (dd, J=10.5, 7.3 Hz, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 6.9 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.0 (dd, J=8.4, 3.3 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (td, J=7.9, 1.5 Hz, 1 H), 8.8 (s, 1 H).
86	5,6-Difluoro-1-phenyl-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=344.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.7 (m, 2 H), 7.9 (m, 2 H), 8.9 (br s, 2 H).
87	5,6-Difluoro-1-phenyl-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.7 (m, 2 H), 7.9 (m, 2 H), 9.0 (br s, 2 H).
88	1-(2,4-Difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=348.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.0 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.1 (dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.4 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.6 (ddd, J=11.2, 8.8, 2.9 Hz, 1 H), 7.7 (td, J=8.8, 6.0 Hz, 1 H), 8.7 (s, 1 H).
89	(S)-1-(2,4-Difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=362.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.6 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.8 (t, J=12.1 Hz, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.3 Hz, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 7.0 (dd, J=10.6, 7.4 Hz, 1 H), 7.1 (dd, J=8.4, 2.8 Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.4 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.7 (td, J=8.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.5 (s, 1 H).
90	1-(2,5-Difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=348.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.0 (dd, J=10.5, 7.6 Hz, 1 H), 7.2 (dd, J=8.4, 3.5 Hz, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 8.6 (s, 1 H).
91	(S)-1-(2,5-Difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=362.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.3 (m, 1 H), 1.6 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.7 (t, J=11.7 Hz, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 7.0 (dd, J=10.5, 7.6 Hz, 1 H), 7.1 (dd, J=8.5, 3.4 Hz, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.4 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 8.5 (s, 1 H).
92	(R)-1-(2,4-Difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=348.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.8 (ddd, J=14.5, 7.2, 7.1 Hz, 1 H), 3.0 (dd, J=11.7, 7.1 Hz, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.2 (m, 2 H), 4.4 (ddd, J=17.8, 10.4, 7.0 Hz, 2 H), 6.9 (dd, J=10.4, 7.7 Hz, 1 H), 7.1 (dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.4 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.6 (ddd, J=11.1, 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 7.7 (td, J=8.9, 6.1 Hz, 1 H), 9.2 (s, 1 H).
93	(R)-1-(2,5-Difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=348.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.0 (dd, J=11.6, 7.2 Hz, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 2 H), 4.4 (ddd, J=17.2, 10.3, 7.0 Hz, 2 H), 7.0 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.1 (dd, J=8.5, 3.7 Hz, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 9.2 (s, 1 H).

61

94	(S)-1-(2,4-Difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	172-174 °C Found for $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$.1.0 HCl; C, 53.94; H, 4.08; N, 10.31; F, 14.03; Cl, 8.76 $[\alpha]_D^{24}$= +1.8 degrees (MeOH, c=8.4)
95	(S)-1-(2,5-Difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	190-192 °C Found for $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$.1.0 HCl: C, 54.04; H, 3.98; N, 10.31; F, 14.08; Cl, 8.84 $[\alpha]_D^{24}$= +3.7 degrees (MeOH, c=8.4)
96	(±)-1-(3,4-Difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=362.2 Found for $C_{19}H_{18}F_3N_3O$1.1.0 HCl; C, 57.19; H, 4.79; N, 10.42; F, 13.95; Cl, 8.95 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ ppm 1.5 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.9 (m, 2 H), 3.3 (m, 1 H), 3.5 (m, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.3 (td, J=9.2, 2.6 Hz, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.6 (m, 1 H), 7.7 (dd, J=9.3, 3.9 Hz, 1 H).
97	1-(3,4-Difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=348.1 Found for $C_{18}H_{16}F_3N_3O$1. 1.1 HCl. 0.35 H_2O; C, 54.58; H, 4.17; N, 10.51; F, 14.08; Cl, 9.15 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 7.4 (td, J=9.2, 2.4 Hz, 1 H), 7.6 (m, 3 H), 7.8 (m, 1 H), 7.9 (dd, J=9.0, 3.9 Hz, 1 H), 9.0 (bs, 2 H).
98	(S)-(+)-4-Fluoro-1-(2-fluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole maleate	139-140 °C Found for $C_{18}H_{17}F_2N_3O_2.C_4H_4O_4$: C, 57.54; H, 4.51; N, 9.04; F, 8.60 $[\alpha]_D^{24}$= +3.2 degrees (MeOH, c = 7.6)
99	5-Fluoro-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1-pyridin-2-yl-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=327.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.2 (ddd, J=6.7, 5.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.5 (td, J=9.2, 2.6 Hz, 1 H), 7.6 (dd, J=8.2, 2.6 Hz, 1 H), 7.8 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.9 (m, 1 H), 8.5 (m, 1 H), 8.7 (dd, J=9.2, 4.5 Hz, 1 H), 8.8 (m, 1 H), 9.0 (m, 1 H).
100	4-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=330.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (d, J=13.7 Hz, 2 H), 3.1 (ddd, J=12.8, 8.7, 3.7 Hz, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (dt, J=7.9, 4.0 Hz, 1 H), 6.9 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.1 (dd, J=3.4, 3.1 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (m, 1 H), 8.9 (s, 2 H)
101	5-Chloro-1-phenyl-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=328.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (dt, J=7.1, 3.5 Hz, 1 H), 7.3 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (m, 2 H), 7.8 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.9 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.9 (s, 2 H)

102	5-Chloro-1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=348.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (ddd, J=12.4, 8.0, 3.8 Hz, 2 H), 3.3 (dd, J=8.1, 3.9 Hz, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.3 (dd, J=9.0, 3.4 Hz, 1 H), 7.4 (ddd, J=8.3, 5.3, 3.3 Hz, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.6 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.9 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 9.0 (s, 2 H)
103	4-Fluoro-1-phenyl-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=312.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (ddd, J=12.7, 8.7, 3.5 Hz, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (ddd, J=7.4, 4.2, 3.8 Hz, 1 H), 6.9 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.3 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.4 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (m, 2 H), 8.9 (s, 2 H)
104	(S)-(-)-1-Phenyl-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine hydrochloride	MS(APCI) M+1=309 247-249 °C Found for $C_{18}H_{20}N_4O.HCl$: C, 62.41; H, 5.96; N, 16.01; Cl, 10.50 $[\alpha]_D^{24}$ = -14.3 degrees (MeOH, c=5.3)
105	(S)-(+)-3-(Morpholin-2-ylmethoxy)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine hydrochloride	MS(APCI) M+1=311 109-115 °C (dec) Found for $C_{17}H_{18}N_4O_2.HCl.0.25H_2O$: C, 58.07; H, 5.52; N, 15.86; Cl, 10.08 $[\alpha]_D^{24}$= +5.7 degrees (MeOH, c=7.2)
106	1-(2-Fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate	MS(APCI) M+1=150, 311 ^{1}H NMR (DMSO) δ ppm 7.7 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.47.5 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.2 (t, 1H), 5.1 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 2H).
107	(S)-5-Fluoro-1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole L-tartrate	MS(APCI) M+1=344 181-182 °C
108	1-(2,6-Difluorophenyl)-5-fluoro-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=348.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.3 (dd, J=9.0, 3.7 Hz, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.6 (m, 2 H), 8.9 (bs, 2 H).
109	1-(2,6-Difluorophenyl)-4-fluoro-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=348.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.0 (dd, J=10.4, 7.7 Hz, 1 H), 7.5 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.6 (m, 3 H), 7.8 (ddd, J=11.8, 7.2, 2.2 Hz, 1 H), 8.9 (s, 1 H).
110	(S)-1-(2,6-Difluorophenyl)-4-fluoro-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=362.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.3 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (t, J=12.0 Hz, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 7.0 (dd, J=10.3, 7.6 Hz, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.6 (m, 3 H), 7.8 (ddd, J=11.8, 7.1, 2.1 Hz, 1 H), 8.8 (s, 1 H).

111	(S)-1-(2,6-Difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole hydrochloride	MS(APCI) M+1=362.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (d, J=12.9 Hz, 1 H), 3.4 (dd, J=12.6, 3.0 Hz, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 7.3 (dd, J=9.2, 3.8 Hz, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.6 (m, 2 H), 9.0 (bs, 2 H).

Example 112 - 1-(2-Fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole, L-tartrate.

A. Preparation of 4-methanesulfonyloxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. A stirred solution of 250 g (1.24 mole) of 4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 2.3 L of dichloromethane was cooled to –10°C. 188 g (1.86 mole) of triethylamine was added in a narrow stream over a 20 minute period. There was no significant temperature change. The resulting solution was stirred at –10°C for 30 minutes and then 172 g (1.50 mole) of methanesulfonyl chloride was added dropwise over a 30 minute period. The temperature rose to 0°C during the addition. The resulting suspension was stirred at temperatures reaching 21°C over the next 18 hours. The mixture was filtered and the solid was washed with 800 mL of ethyl acetate. The washing was added to the filtrate which was concentrated by approximately 2 L. The residual suspension was diluted with 1 L of ethyl acetate and filtered. The solid was washed with 500 mL of ethyl acetate. The washing was added to the filtrate which was passed through a silica gel (230-400 mesh) pad containing 350 g of adsorbent. The pad was washed with 600 mL of ethyl acetate. The washing was added to the filtrate which was concentrated to approximately 800 mL and diluted with 400 mL of hexane. The suspension was stirred at –10°C for 2 hours and filtered. The solid was rinsed with ethyl acetate: hexane (2: 1, 300 mL) and pressed dry under suction. Further drying in vacuo at 32°C for 19 hours provided 307 g (89%) of product.

B. Preparation of 2-amino-benzoic acid N'-(2-fluoro-phenyl)-hydrazide. A stirred suspension of 845 g (5.03 mole) of 97% (2-fluoro-phenyl)-hydrazine, hydrochloride in 7.6 L of ethanol at 21-22°C was added in a stream 563 g (5.57 mole) of triethylamine over a 20 minute period. A whitish gas formed initially. The resulting dark mixture was stirred at 21°C for 20 minutes and then 854 g (5.03 mole) of 96% 1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione was added. The resulting mixture was heated up to reflux (78°C) over the next 1 hour. During this period, vigorous gas evolution was noted. Reflux was maintained for 2 hours and then the suspension was stirred at room temperature for 16 hours. The solid was collected by filtration, rinsed once with 150 mL of ethanol, then once with 150 mL of ethanol: ethyl acetate (1:1), and pressed dry under suction. Further drying in vacuo at 35°C for 7 hours provided 498 g (40 %) of product. A second crop of 51 g (4%) of material was obtained from the mother liquor.

C. Preparation of 1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol. A stirred suspension of 105 g (0.429 mole) of 2-amino-benzoic acid N'-(2-fluoro-phenyl)-hydrazide in 1250 mL of ethanol and 1250 mL of 1N hydrochloric acid was heated to 55°C. A

65
64

solution of 59 g (0.858 mole) of sodium nitrite in 200 mL of water was added dropwise over a 30 minute period. Approximately 10 minutes into the addition a solid began separating. External heating was continued until the reaction temperature reached 65°C and then it was turned off. The temperature remained at 65-68°C during the addition and gas evolution became vigorous approximately halfway through the addition. Toward the end of the addition, gas evolution slowed and the temperature dropped below 65°C. External heating was reapplied and the mixture was stirred at 70°C for 3 hours. The mixture was cooled to –10°C and filtered. The solid was rinsed once with 50 mL of ethanol, then once with 100 mL of water, and pressed dry under suction. Further drying in vacuo at 35°C for 7 hours afforded 92 g (94%) of product.

D. **Preparation of 4-[1-(2-Fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.** To a stirred solution of 173 g (0.76 mole) of 1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol in 1.5 L of N, N-dimethylformamide at room temperature was added 371 g (1.14 mole) of cesium carbonate. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours and then 230 g (0.83 mole) of 4-methanesulfonyloxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester was added. The resulting mixture was stirred at 85-90°C for 17 hours, cooled to room temperature, and then concentrated in vacuo by approximately 1 L. The residue was quenched by the dropwise addition of 500 mL of saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 minutes and then poured into 2.5 L of stirred ice-water. The resulting mixture was extracted once with 1.5 L dichloromethane and then twice with 0.75 L portions of dichloromethane. Some emulsion formation occurred during these extractions. The combined extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to an oil. A vacuum pump was used to remove remaining N, N-dimethylformamide. The residue was taken up in 1.2 L of ether. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes and filtered. The insoluble solid was rinsed with ether and the rinsing added to the filtrate. The solid was dried in vacuo at 30°C for 6 hours to afford 11.6 g of recovered 1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-ol. The filtrate was concentrated in vacuo to 268 g (86%) of the product as a viscous, red oil.

E. **Preparation of 1-(2-Fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole, hydrochloride.** To a stirred solution of 187 g (0.456 mole) of 4-[1-(2-fluoro-phenyl)-1H-indazol-3-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 600 mL of ethyl acetate was added 300 mL of 4M hydrogen chloride in dioxane dropwise over a 30 minute period. The temperature rose to 24°C from 21°C during the addition. When the addition was complete, gas evolution was observed and the temperature rose to 28°C. A cold water bath was used to lower the temperature to 18°C. After stirring for approximately 40 min, a solid began separating. Stirring was continued at 18-20°C for 3 hours and then at –10°C (ice-acetone bath) for 1 hour. The solid was collected by filtration, rinsed with 60 mL of ethyl acetate and pressed dry under suction. Further drying in vacuo at 30°C for 16 hours

afforded 87.3 g (55%) of product. The combined filtrate and washing was concentrated in vacuo to near dryness. The residue was taken up in 250 mL of ethyl acetate and the suspension was stirred at –10°C for 2 hours. The solid was collected by filtration, rinsed with 30 mL of ethyl acetate and pressed dry under suction. Further drying in vacuo at 30°C for 16 hours provided an additional 23.2 g (15%) of product. Total yield = 110.5 g (70%). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm: 7.7 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.2 (t, 1H), 5.2 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H).

F. Preparation of 1-(2-Fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole, L-tartrate. A mixture of 276 g (0.794 mole of 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole, hydrochloride in 525 mL of tetrahydrofuran and 3.0 L of water was stirred until most (>98%) of the solid dissolved. The solution was filtered from the small amount of insoluble material. To the stirred filtrate was added 135 g (1.28 mole) of sodium carbonate slowly. The resulting mixture was stirred vigorously for 5 minutes and then was extracted twice with 2 L of ether and then once with 1 L of ether. The combined extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to dryness. The residual viscous oil (236 g, 96%) was dissolved in 600 mL of tetrahydrofuran. A solution of L-tartaric acid in 2.4 L of water was added to the stirred tetrahydrofuran solution. The resulting solution was concentrated in vacuo to remove the tetrahydrofuran as a solid separated. The resulting suspension was stirred at 5°C for 1 hour and filtered. The solid was rinsed once with 30 mL of tetrahydrofuran, then once with 100 mL of water, and pressed dry under suction. Further drying in vacuo at 35°C for 16 hours afforded 234.8 g (67%) of product. A second crop of 35.5 g (10%) was obtained from the mother liquor. Total yield = 270.3 g (77%). ^{1}H NMR (DMSO) δ ppm: 7.7 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.2 (t, 1H), 5.1 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 2H).

Example 113. Synthesis of salts of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole.

A. 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate. 65.9 mg of L-tartaric acid was added to 136.68 mg of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole (clear oil) in 12.45 ml of methanol. The mixture was place under a stream of N_2 gas until only approximately 1 ml of solution remained. Precipitation of the salt was observed during this step. Approximately 5 ml of acetone was added and the subsequent solution was then stirred briefly (~2 min). A white solid was recovered using vacuum filtration with a membrane filter. The solid was dried in a vacuum dessicator at ambient temperature (pressure not controlled).

B. 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole edisylate. 3.145 mg of ethanedisulfonic acid was added to 0.56 ml of a solution of 1-(2-fluorophenyl)-3-

(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole in MeOH (methanol) (concentration = 10.3 mg/ml). The solution was heated and stirred in uncapped vials and then placed under a stream of N_2 gas. These steps were repeated until approximately 0.100 ml or less of solution remained. Approximately 0.500 ml of MTBE (methyl tert-butyl ether) was then added. Precipitation was observed and the suspension was capped and stirred for 3 hours or less. The vial was then uncapped and allowed to stir for approximately 16 hours. A dry white solid remained.

C. **1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole fumarate.** 2.162 mg of fumaric acid was added to 0.58 ml of a solution of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole in MeOH (concentration = 10.3 mg/ml). The solution was heated and stirred in uncapped vials and then placed under a stream of N_2 gas. These steps were repeated until approximately 0.100 ml or less of solution remained. Approximately 0.500 ml of MTBE was then added. Precipitation was observed and the suspension was capped and stirred for 3 hours or less. The vial was then uncapped and allowed to stir for approximately 16 hours. A dry white solid remained.

D. **1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrobromide.** 4.840 mg of concentrated hydrobromic acid was added to 0.89 ml of a solution of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole in MeOH (concentration = 10.3 mg/ml). The solution was placed under a stream of N_2 gas until no solvent remained. Approximately 0.5 ml of MTBE was added and the sample was left open and stirred overnight. A white solid remained upon recovery.

E. **1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hemi L-tartrate.** 9.94 mg of L-tartaric acid was added to 4 ml of a solution of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole in MeOH (concentration = 10.3 mg/ml). The solution was placed under a stream of N_2 gas until approximately 0.2 ml of solution was left. Approximately 0.75 ml of IPA (isopropyl alcohol) was then added and solution was returned to aforementioned gas stream for less than 1 minute. Precipitation was observed and the suspension was capped. The suspension was stirred overnight, and the solution had become a gel. Approximately 3 ml of acetone was added and precipitation was observed. A solid was recovered on a membrane filter using vacuum filtration.

F. **1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-malate.** 2.383 mg of L-malic acid was added to 0.55 ml of a solution of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole in MeOH (concentration = 10.3 mg/ml). The solution was heated and stirred in uncapped vials and then placed under a stream of N_2 gas. These steps were repeated until approximately 0.100 ml or less of solution remained. Approximately 0.500 ml of MTBE was then added. Precipitation was observed and the suspension was capped and stirred for 3 hours or less. Spheres of gel were observed and no solid was seen. The vial was then uncapped and allowed to stir for approximately 16 hours. A dry

white solid remained. Subsequent attempts at repeating this procedure on a larger scale did not generate solid material.

G. **1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole phosphate.** 2.09 mg of concentrated phosphoric acid was added to 0.58 ml of a solution of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole in MeOH (concentration = 10.3 mg/ml). The solution was heated and stirred in uncapped vials and then placed under a stream of N_2 gas. These steps were repeated until approximately 0.100 ml or less of solution remained. Approximately 0.500 ml of MTBE was then added. Precipitation was observed and the suspension was capped and stirred for 3 hours or less. The vial was then uncapped and allowed to stir for approximately 16 hours. A dry white solid remained.

H. **1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole sulfate.** 1.9 mg of concentrated sulfuric acid was added to 0.58 ml of a solution of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole in MeOH (concentration = 10.3 mg/ml). The solution was heated and stirred in uncapped vials and then placed under a stream of N_2 gas. These steps were repeated until approximately 0.100 ml or less of solution remained. Approximately 0.500 ml of MTBE was then added. Precipitation was observed and the suspension was capped and stirred for 3 hours or less. The vial was then uncapped and allowed to stir for approximately 16 hours. A dry white solid remained.

I.

Citric acid, benzene acid, camphorsulfonic acid, and methane sulfonic acid aliquots were added to equimolar aliquots of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole similarly to the aforementioned methods. Solids were not generated using these conditions.

Example 114. Powder X-ray Diffraction (PXRD)

The experimental powder x-ray diffraction spectra of several 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole salts from Example 114 were determined out utilizing a Bruker D8 X-ray powder diffractometer with GADDS (General Area Diffraction Detector System) C2 system with a single Goebel mirror configuration. The scans were run with the detector at 15.0 cm. Theta 1, or the collimator, was at 7° and Theta 2, or the detector, was at 17°. The scan axis was 2-omega with a width of 3°. At the end of each scan theta 1 is at 10° and theta 2 is at 14°. Samples were run for 60 seconds at 40 kV and 40 mA with CuKα (λ = 1.5419 Å) radiation. Scans were integrated from 6.4° to 41° 2q. The samples were run in ASC-6 sample holders purchased from Gem Dugout (State College, PA). The samples were placed in the cavity in the middle of the sample holder, and flattened with a spatula to be even with the surface of the holder. All analyses were conducted at room temperature (generally 20°C - 30°C). Scan was evaluated using DiffracPlus software, release 2003, with Eva version 9.0.0.2. The PXRD spectra are reported in Figures 1-8: 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate

(Figure 1); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole edisylate (Figure 2); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole fumarate (Figure 3); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrobromide (Figure 4); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hemi-L-tartrate (Figure 5); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-malate (Figure 6); 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole phosphate (Figure 7); and 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole sulfate (Figure 8).

Summaries of the angle (2theta) values and intensity values (as a % of the value of the tallest peak) are reported in Tables 1-8 below.

Table 1

1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
37.8°	16.7	17.9 °	22.2
33.8 °	17.5	23.8 °	22.6
16.8 °	17.5	20.1 °	23.4
11.9 °	17.6	26.0 °	27.6
13.2 °	18.5	23.2 °	28.6
29.0 °	18.9	29.6 °	30
19.5 °	20.9	21.4 °	30.5
27.6 °	21	22.0 °	37.3
31.9 °	21.1	20.9 °	49.4
25.5 °	21.7	18.6 °	100

Table 2

1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole edisylate

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
33.0 °	26.8	19.0 °	56.2
15.7 °	27.3	25.5 °	57.9
12.4 °	27.4	24.1 °	58.2
14.1 °	34.1	11.6 °	79.5
28.2 °	35	22.5 °	94.8
30.1 °	39	20.0 °	97.5
17.3 °	46.4	21.2 °	100
27.1 °	46.7		

Table 3

70
69

1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole fumarate

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
12.7 °	22	15.9 °	36.3
31.5 °	24.6	29.5 °	45.8
11.7 °	25.3	28.4 °	50.4
27.8 °	29.6	25.3 °	52.2
22.4 °	31	18.1 °	67.9
26.6 °	31	24.6 °	70.6
20.9 °	35.1	20.1 °	85.8
17.2 °	36.1	23.2 °	100

Table 4

1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrobromide

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
18.0 °	20.5	25.6 °	37.9
21.6 °	20.5	12.6 °	38.1
38.0 °	22.2	29.3 °	44.3
15.4 °	23.8	20.1 °	57.7
14.1 °	25	24.0 °	67.9
30.4 °	25.8	23.6 °	70.3
26.3 °	28.1	16.8 °	71.2
33.5 °	32	25.1 °	92.7
28.0 °	34.9	20.9 °	100

Table 5

1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hemi-L-tartrate

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
10.3 °	24.9	24.7 °	15.7
14.9 °	51.3	25.6 °	14.4
15.7 °	10.2	27.7 °	8.6
17.0 °	23.8	29.8 °	16.7
19.0 °	100	32.6 °	9.9
20.5 °	20.3	34.5 °	15.2
21.6 °	58.9	38.2 °	12.5

70 71

22.7 °	20.7	39.2 °	8.7
23.9 °	32.7		

Table 6

1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-malate

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
36.8 °	16.9	27.3 °	28.9
24.5 °	17.7	14.7 °	34.7
26.3 °	20.7	20.9 °	34.8
28.7 °	20.8	11.4 °	36.1
12.2 °	21.5	19.2 °	39.9
25.2 °	22.3	16.7 °	50.1
23.1 °	23	21.9 °	51.3
18.2 °	24.5	21.5 °	51.5
30.4 °	25.1	20.1 °	100

Table 7

1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole phosphate

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
12.1 °	20.2	15.6 °	34.9
34.7 °	20.3	26.9 °	43.1
14.0 °	20.7	22.8 °	46.5
30.9 °	21	20.0 °	48.1
25.6 °	22.2	27.3 °	49.3
29.3 °	23.5	17.9 °	56.3
33.4 °	28	21.2 °	72.5
16.9 °	32.1	24.3 °	74.2
20.6 °	34.6	23.2 °	100

Table 8

1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole sulfate

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
26.7 °	14.8	15.0 °	32.6
27.8 °	16	20.0 °	35.7

17.2 °	19.3	18.3 °	37.9
21.4 °	20.6	23.0 °	44.1
25.4 °	21.5	24.3 °	44.5
29.7 °	24.4	20.2 °	49.8
16.4 °	27.9	12.1 °	100

Example 115. Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) was carried out on the L-tartrate, edisylate, fumarate, hydrobromide, hemi L-tartrate, L-malate, phosphate, and the sulfate salts of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole of Example 113 on a TA Instruments DSC Q1000 V8.1 Build 261 (TA Instruments, New Castle, DE). Samples were prepared by weighing 2-4 mg of sample into an aluminum pan which was then covered with a pierced aluminum lid (TA Instruments' part nos. 900786.901 (bottoms) and 900779.901 (top)). Data was analyzed using Universal Analysis 2000 for Windows 95/98/2000/NT/Me/XP version 3.8B, Build 3.8.019.

The rate of temperature increase for all experiments was the same for all samples except for the L-tartrate salt. The experiments started at ambient temperature and heated the sample at 20°C/minute under a nitrogen gas purge (flow rate was 50 ml/min). The L-tartrate salt was heated at 10°C/minute.

The edisylate, hydrobromide, hemi L-tartrate, and sulfate salts were heated to 350°C. The fumarate, L-malate, and phosphate salts were heated to 250°C. The L-tartrate salt was heated to 300°C. The melting point onset (°C) for the salts are reported in Table 9:

Table 9

Name	Melting Peak Onset (°C)
1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate	199.98°C
1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole edisylate	Inconclusive
1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole fumarate	185.68°C
1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hydrobromide	134.46°C
1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole hemi L-tartrate	178.74°C

1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-malate	145.55°C
1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole phosphate	192.97°C
1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole sulfate	Inconclusive

Example 116. Single Crystal X-ray Data and Calculated PXRD for 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate. The single crystal structure of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate was solved from material sythesized as described above in Example 113. The data were collected at room temperature using an APEX (Bruker-AXS) diffractometer. The structure was solved in the orthorhombic space group $P2_1$ with Z=4 (a =9.585(3)) Å, b = 14.978(5)) Å, c = 14.952(5)) Å. The structure solution contains two free-form L-tartrate counterion pairs in the asymmetric unit. Hydrogen atoms located on hetero-atoms were found experimentally, the remaining hydrogen atoms were placed in calculated positions. The crystal structure shows that there is one L-tartrate counter ion per 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole.

The crystal structure (not shown) is consistent with the molecular formula of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate. The final model was refined to a goodness fit of 1.009 with R_1=0.0481 (I>2sigma(I)) and wR_2=0.0863(I>2sigma(I)). The stereochemistry of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole was determined from the known stereochemistry of the L-tartrate counterion. A calculated PXRD pattern was obtained from Material Studios software suite (Figure 16) using a Reitveld refinement. A summary of the angle (2theta) values and intensity values (as a % of the value of the tallest peak) from the calculated spectrum is reported below in Table 10.

Table 10

Angle (2Theta)	Intensity %	Angle (2Theta)	Intensity %
20.1 °	16.0	20.7 °	21.1
21.2 °	16.5	23.4 °	21.3
29.7 °	17.1	20.9 °	31.9
21.4 °	19.2	13.2 °	32.7
17.9 °	20.0	11.8 °	66.1
22.1 °	20.7	18.7 °	100.0

BIOLOGICAL EXAMPLE 1

hNET Receptor Binding:

Cell pastes of HEK-293 cells transfected with a human norepinephrine transporter cDNA were prepared. The cell pastes were resuspended in 400 to 700 ml of

~~74~~ 73

Krebs-HEPES assay buffer (25 mM HEPES, 122 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.2 mM $MgSO_4$, 1.3 mM $CaCl_2$, and 11 mM glucose, pH 7.4) with a Polytron homogenizer at setting 7 for 30 seconds. Aliquots of membranes (5 mg/ml protein) were stored in liquid nitrogen until used.

The binding assay was set up in Beckman deep-well polypropylene plates with a total volume of 250 µl containing: test compound (10^{-5}M to 10^{-12}M), cell membranes, and 50 pM [^{125}I]-RTI-55 (Perkin Elmer, NEX-272; specific activity 2200 Ci/mmol). The reaction was incubated by gentle agitation for 90 minutes at room temperature and was terminated by filtration through Whatman GF/C filter plates using a Brandel 96-well plate harvester. Scintillation fluid (100 µl) was added to each well, and bound [^{125}I]-RTI-55 was determined using a Wallac Trilux Beta Plate Counter. Test compounds were run in duplicate, and specific binding was defined as the difference between binding in the presence and absence of 10 µM desipramine.

Excel and GraphPad Prism software were used for data calculation and analysis. IC_{50} values were converted to K_i values using the Cheng-Prusoff equation. The K_i values (nM) for the hNET are reported below in Table 11.

hSERT Receptor Binding

Cell pastes of HEK-293 cells transfected with a human serotonin transporter cDNA were prepared. The cell pastes were resuspended in 400 to 700 ml of Krebs-HEPES assay buffer (25 mM HEPES, 122 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.2 mM $MgSO_4$, 1.3 mM $CaCl_2$, and 11 mM glucose, pH 7.4) with a Polytron homogenizer at Setting 7 for 30 seconds. Aliquots of membranes (~2.5 mg/ml protein) were stored in liquid nitrogen until used.

Assays were set up in FlashPlates pre-coated with 0.1% PEI in a total volume of 250 µl containing: test compound (10^{-5}M to 10^{-12}M), cell membranes, and 50 pM [^{125}I]-RTI-55 (Perkin Elmer, NEX-272; specific activity 2200 Ci/mmol). The reaction was incubated and gently agitated for 90 minutes at room temperature, and terminated by removal of assay volume. Plates were covered, and bound [^{125}I]-RTI-55 was determined using a Wallac Trilux Beta Plate Counter. Test compounds were run in duplicate, and specific binding was defined as the difference between binding in the presence and absence of 10 µM citalopram.

Excel and GraphPad Prism software were used for data calculation and analysis. IC_{50} values were converted to K_i values using the Cheng-Prusoff equation. The K_i values (nM) for the hSERT are reported below in Table 11:

Table 11

Ex. #	NET K_i	SERT K_i	Ex. #	NET K_i	SERT K_i	Ex. #	NET K_i	SERT K_i
1	3.14	51.11	29	4055.00	342.30	57	18.13	52.19

74
~~75~~

2	9.28	1622.00	30	4.44	64.64	58	55.98	133.60
3	3.40	831.50	31	6.58	133.50	59	69.14	32.72
4	3.00	270.33	32	3.41	33.56	60	221.00	76.75
5	84.00	1607.00	33	19.16	197.90	61	20.43	21.67
6	1.65	191.50	34	30.02	80.95	62	495.00	313.80
7	5.30	54.72	35	24.04	82.60	63	39.54	19.42
8	5.19	39.03	36	5.16	82.72	64	512.40	271.90
9	5.63	81.57	37	6.05	104.80	65	4327.00	81.22
10	14.30	36.09	38	6.09	199.40	66	16.93	120.50
11	13.96	279.00	39	9.57	34.35	67	19.72	190.50
12	12.50	1010.00	40	5.02	30.75	68	219.50	359.30
13	131.00	5289.00	41	299.00	79.66	69	98.03	339.40
14	13.05	100.37	42	25.86	80.99	70	33.58	199.50
15	329.00	1458.50	43	17.92	137.60	71	95.50	20.51
16	21.50	224.00	44	100.00	365.00	72	27.38	9.76
17	150.50	28.00	45	3.20	47.50	73	29.34	303.80
18	95.50	121.00	46	5.70	413.00	74	60.50	791.70
19	5.43	486.00	47	13.00	47.00	75	36.39	39.77
20	20.17	122.32	48	10.20	297.50	76	40.36	157.80
21	12.50	1120.50	49	98.50	20.50	77	24.81	49.55
22	25.69	68.22	50	5.20	1141.50	78	10.16	39.92
23	11.48	1526.75	51	11.86	53.74	79	32.81	23.72
24	9.65	5427.33	52	35.69	45.35	80	15.04	23.88
25	3.20	670.50	53	54.09	145.70	81	49.80	448.70
26	6.90	346.00	54	274.10	28.46	82	23.23	635.40
27	6.34	42.29	55	71.17	125.60	83	49.26	191.40
28	5.10	640.00	56	6.13	9.99	84	38.13	486.80

75
~~76~~

Ex. #	NET K_i	SERT K_i	Ex. #	NET K_i	SERT K_i	Ex. #	NET K_i	SERT K_i
85	12.50	1007.00	96	49.53	172.30	107		
86	113.90	100.90	97	28.51	39.52	108	5.72	42.97
87	197.30	56.98	98	27.33	3856.50	109	46.17	279.00
88	16.26	88.08	99	319.20	258.70	110	16.33	422.50
89	22.43	402.80	100	4.63	101.50			
90	10.16	142.10	101	607.00	304.00			
91	7.88	610.20	102	71.54	129.30			
92	28.47	126.30	103	34.15	292.80			
93	16.35	224.50	104	89.00	1579.50			
94	40.25	2848.75	105	294.25	4239.75			
95	5.47	3465.67	106					

BIOLOGICAL EXAMPLE 2

Compounds of the present invention may be assayed for their ability to alleviate capsaicin-induced mechanical allodynia in a rat model (e.g., Sluka (2002) *J of Neuroscience*, 22(13): 5687-5693). For example, a rat model of capsaicin-induced mechanical allodynia was carried out as follows:

On day 0, male Sprague-Dawley rats (~150 g) in the dark cycle were placed in suspended wire-bottom cages and allowed to acclimate for 0.5 hour in a darkened, quiet room. The day 0 paw withdrawal threshold (PWT) was determined on the left hind paw by Von Frey hair assessment using the Dixon up and down method. After assessment, the plantar muscle of the right hind paw was injected with 100 µl capsaicin (0.25% (w/v) in 10% ethanol, 10% Tween 80, in sterile saline). On day 6 the PWT of the left hindpaw (contralateral from injection site) was determined for each animal. Animals from the day 6 prereads with PWT $\leq$ 11.7 g were considered allodynic responders and were regrouped so that each cage had similar mean PWT values.

Subcutaneous dosing:

On day 7, responders were dosed subcutaneously with 30 mg of the compound of Example 7/kg body weight, 10 mg of the compound of the compound of Example 48/kg body weight, or with vehicle alone. The vehicle was phosphate buffered saline containing 2% Cremophor® EL (BASF).

<u>Example 7 dosed animals:</u>

For the animals dosed with the compound of Example 7, the contralateral PWT values were determined at 2 hour after the single dose, with the investigator blinded to the dosing scheme.

For each animal, the day 6 PWT value was subtracted from the 2 hour PWT value for the 10 mg/kg doses to give a delta PWT value that represents the change in PWT due to the 1 hour drug treatment. In addition, the day 6 PWT was subtracted from the day 0 PWT to give the baseline window of allodynia present in each animal. To determine % inhibition of allodynia of each animal normalized for vehicle controls, the following formula was used: % Inhibition of Allodynia = 100 x [(Delta PWT(drug) – mean Delta PWT(vehicle))/ (Baseline – mean Delta PWT(vehicle))].

The mean percent inhibition of allodynia value (for eight animals assayed) is shown in Table 12. Compounds exhibiting a greater than 30% inhbition in allodynia assay are considered active.

Example 48 dosed animals:

For the animals dosed with the compound of Example 48, the contralateral PWT values were determined at 1 hour after the single dose, with the investigator blinded to the dosing scheme.

For each animal, the day 6 PWT value was subtracted from the 1 hour PWT value for the 10 mg/kg doses to give a delta PWT value that represents the change in PWT due to the 1 hour drug treatment. In addition, the day 6 PWT was subtracted from the day 0 PWT to give the baseline window of allodynia present in each animal. To determine % inhibition of allodynia of each animal normalized for vehicle controls, the following formula was used: % Inhibition of Allodynia = 100 x [(Delta PWT(drug) – mean Delta PWT(vehicle))/ (Baseline – mean Delta PWT(vehicle))].

The mean percent inhibition of allodynia value (for eight animals assayed) is shown in Table 12 +/- the standard error of the mean (SEM). Compounds exhibiting a greater than 30% inhbition in allodynia assay are considered active.

Table 12

Ex. #	Dose (mg compound/kg body weight)	% Inhibition of Allodynia +/- SEM
7	30 mg/kg	71.5 +/- 4.6
48	10 mg/kg	74.9% +/- 14.8

Oral dosing:

On day 7, responders were dosed orally with 10 mg compound/kg body weight, or with vehicle alone. The vehicle was in phosphate buffered saline containing 0.5% HPMC (hydroxy-

propylmethylcellulose) and 0.2% TWEEN™ 80. The test compounds were formulated in the vehicle for administration. The contralateral PWT values were determined at 2 hours after the single dose, with the investigator blinded to the dosing scheme.

For each animal, the day 6 PWT value was subtracted from the 2 hour PWT value to give a delta PWT value that represents the change in PWT due to the 2 hour drug treatment. In addition, the day 6 PWT was subtracted from the day 0 PWT to give the baseline window of allodynia present in each animal. To determine % inhibition of allodynia of each animal normalized for vehicle controls, the following formula was used: % Inhibition of Allodynia = 100 x [(Delta PWT(drug) – mean Delta PWT(vehicle))/ (Baseline – mean Delta PWT(vehicle))].

The mean percent inhibition of allodynia values (for eight animals assayed for each compound) +/- the standard error of the mean (SEM) are shown in Table 13. Compounds exhibiting a greater than 30% inhbition in allodynia assay are considered active.

Table 13

Ex. #	% Inhibition +/- SEM
1	67.7 +/- 8.3
7	12.2 +/- 8.3
8	11.5 +/- 9.0
9	34.1 +/- 8.7
14	30.8 +/- 9.7
20	27.5 +/- 10.4
20	41.1 +/- 9.1
20	27.3 +/- 6.3
27	27.0 +/- 3.0
30	68.0 +/- 13
30	67.7 +/- 13.5
31	47.0 +/- 13.0
31	46.7 +/- 13.2
32	60.7 +/- 15.1
42	31.7 +/- 9.9
43	55.4 +/- 16.7
45	46.2 +/- 10.7

78

79

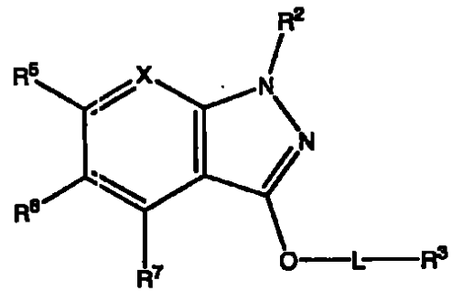
51	26.0 +/- 7.0
56	11.0 +/- 10.0
57	26.0 +/-23.0
57	25.7 +/- 22.8
100	8.7 +/- 9.2

It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of this application and the scope of the appended claims. All publications, patents, and patent applications cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety for all purposes.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein:

X is N or $C(R^4)$;

R^2 is 2-pyridinyl or phenyl, said 2-pyridinyl or said phenyl may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of:

hydrogen, halo, methyl, ethyl, CF_3, methoxy, CH_2F, CHF_2, and CH_2OH;

L is absent or methylene;

R^3 is selected from the group consisting of: 3-pyrrolidinyl, 4-piperidinyl, 3-piperidinyl, and 2-morpholinyl; and

R^4, R^5, R^6, and R^7 are H; or three of R^4, R^5, R^6, and R^7 are H and one of R^4, R^5, R^6, and R^7 is selected from the group consisting of: halo, methoxy, and a C_1-C_3 alkyl.

2. The compound of claim 1, wherein X is $C(R^4)$, R^2 is phenyl, and R^4, R^5, R^6, and R^7 are H; or three of R^4, R^5, R^6, and R^7 are H and one of R^4, R^5, R^6, and R^7 is selected from the group consisting of: halo, methoxy, and a C_1-C_3 alkyl.

3. The compound of claim 2, wherein R^4, R^5, R^6, and R^7 are H, and R^2 is optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen and fluoro.

4. The compound of claim 3, wherein R^3 is 3-pyrrolidinyl.

5. The compound of claim 4, wherein said compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof is selected from the group consisting of:

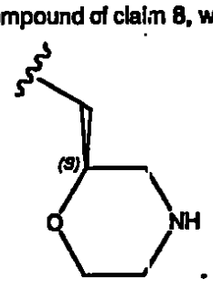
(R)-1-(2,5-difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole;
(R)-1-(2,4-difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole;
(S)-1-(2,4-difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole;
(S)-(-)-1-(2-fluorophenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole;
(S)-1-(2,6-difluoro-phenyl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole;
(R)-1-phenyl-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole; and
(S)-(-)-1-(2-fluorophenyl)-3-(pyrrolidin-2-yloxy)-1H-indazole.

6. The compound of claim 3, wherein R^3 is 4-piperidinyl or 3-piperidinyl.

7. The compound of claim 6, wherein said compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof is selected from the group consisting of:
(±)-1-(2,5-difluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole;
1-(3-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole;
1-phenyl-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole;
1-(2,6-difluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole;
1-(2,5-difluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole;
(±)-1-(3-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole;
(S)-(-)-1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole;
(S)-1-(2,6-difluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole; and
(S)-(-)-1-phenyl-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole.

8. The compound of claim 3, wherein R^3 is 2-morpholinyl.

9. The compound of claim 8, wherein -L-R^3 is:



10. The compound of claim 8, wherein said compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof is selected from the group consisting of:
(S)-(+)-1-(2,5-difluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole;
(S)-1-(2,6-difluoro-phenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole;
(S)-(+)-1-(2,4-difluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole;
(S)-1-(3,4-difluoro-phenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole;
(S)-(+)-1-(2-fluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole; and

81

~~82~~

(S)-(+)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1-phenyl-1H-indazole.

11. The compound of claim 2, wherein R^6 is selected from the group consisting of: halo, methoxy, and a C_1-C_3 alkyl; and
R^2 is optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen and fluoro.

12. The compound of claim 11, wherein R^3 is 3-pyrrolidinyl.

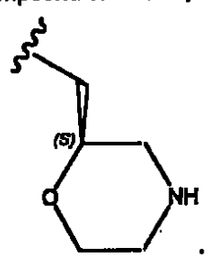
13. The compound of claim 12, wherein said compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof is (R)-1-(2,5-difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole.

14. The compound of claim 11, wherein R^3 is 4-piperidinyl or 3-piperidinyl.

15. The compound of claim 14, wherein said compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof is 1-(2,6-difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole.

16. The compound of claim 11, wherein R^3 is 2-morpholinyl.

17. The compound of claim 6, wherein -L-R^3 is:



18. The compound of claim 16, wherein said compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof is selected from the group consisting of:
(S)-1-(2,6-difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole;
(S)-1-(2,5-difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole;
(S)-(+)-1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole; and
(S)-(+)-5-fluoro-1-(2-fluorophenyl)-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole.

19. The compound of claim 2, wherein R^7 is selected from the group consisting of: halo, methoxy, and a C_1-C_3 alkyl; and

R^2 is optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of: hydrogen and fluoro.

20. The compound of claim 17, wherein R^3 is 4-piperidinyl or 3-piperidinyl.

21. The compound of claim 18, wherein said compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof is selected from the group consisting of:
4-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole;
1-(2,5-difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole;
1-(2,4-difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole;
(S)-1-(2,5-difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole; and
(S)-4-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-3-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indazole.

22. The compound of claim 17, wherein R^3 is 2-morpholinyl.

23. The compound of claim 20, wherein said compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof is (S)-1-(2,5-difluoro-phenyl)-4-fluoro-3-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole.

24. 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole, or a pharmaceutically acceptable salt therof.

25. 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate.

26. A method of treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1.

27. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of: neuropathic pain, strass urinary incontinence, anxiety, depression, and schizophrenia, comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1.

28. A method of treating fibromyalgia comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1.

29. A method of treating fibromyalgia comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole, or a pharmaceutically acceptable salt therof.

30. A pharmaceutical composition comprising:

a therapeutically effective amount of a compound of according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

31. Crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate.

32. The crystalline 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole L-tartrate of claim 31 having a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuKα radiation: 13.2, 11.8, and 18.7.

33. The use of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt therof, in the manufacture of a medicament for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder.

34. The use of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt therof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease selected from the group consisting of: neuropathic pain, stress urinary incontinence, anxiety, depression, and schizophrenia.

35. The use of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt therof, in the manufacture of a medicament for the treatment of fibromyalgia.

36. The use of claim 35, wherein said compound is 1-(2-fluorophenyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-indazole, or a pharmaceutically acceptable salt therof.

FIG. 1

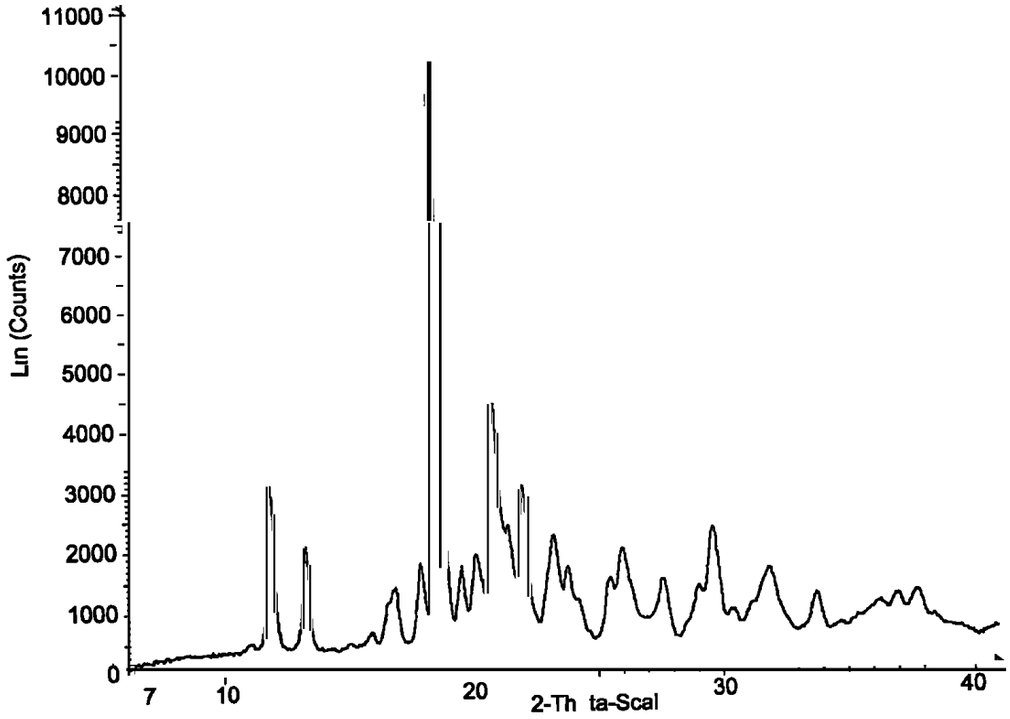

11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Ln (Counts)
7
10
20
30
40
2-Th ta-Scal

FIG. 2

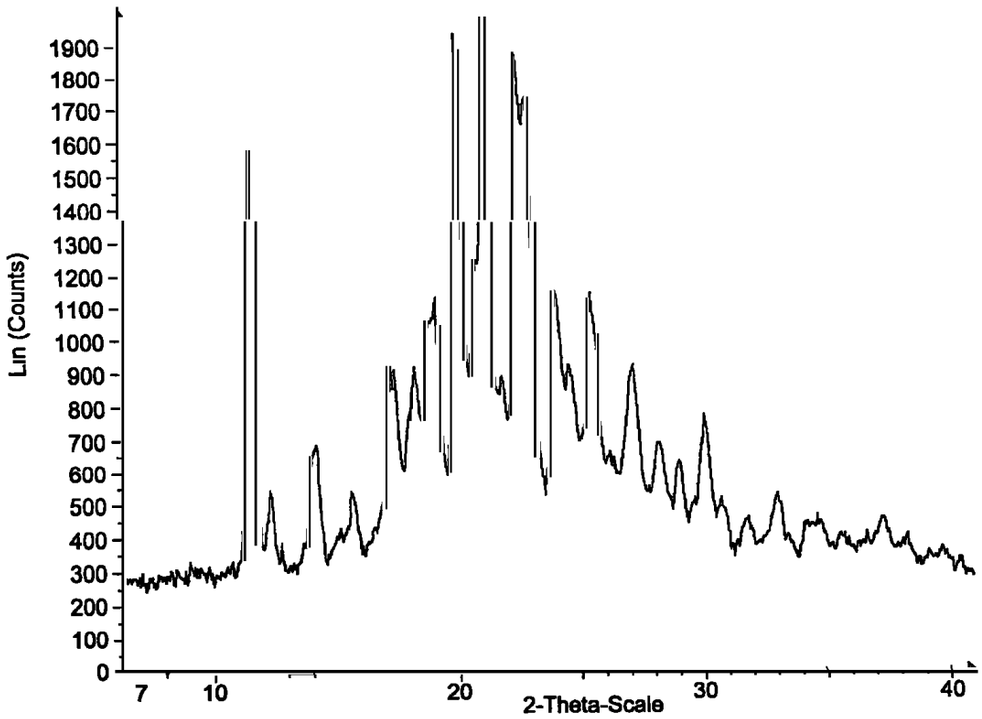
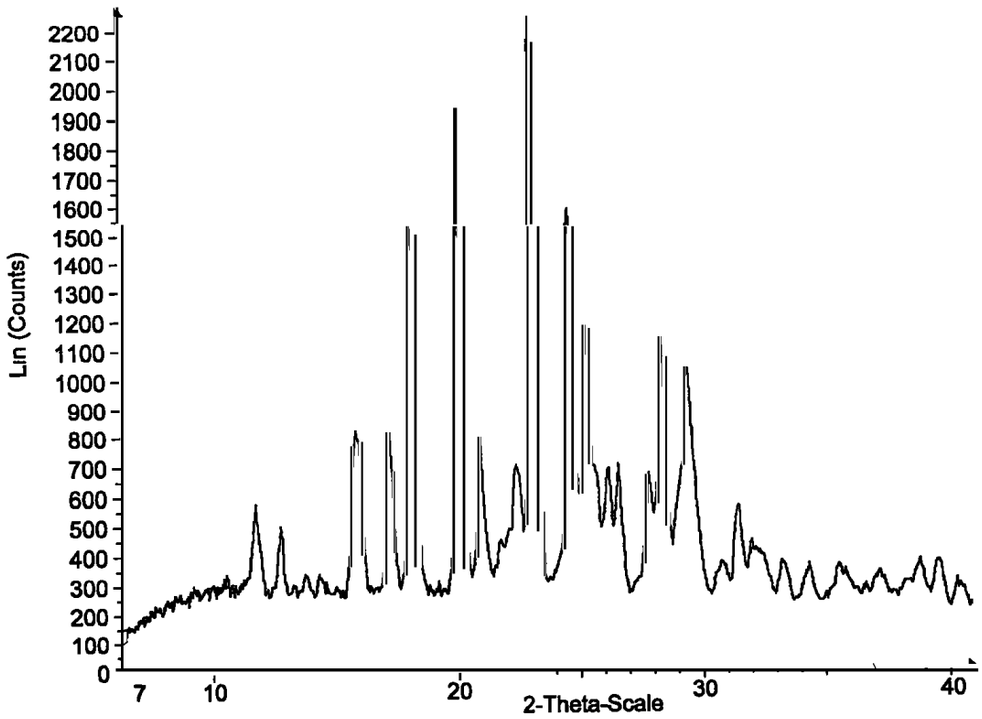

Lin (Counts)
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

FIG 3


Lin (Counts)
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

87

FIG. 4

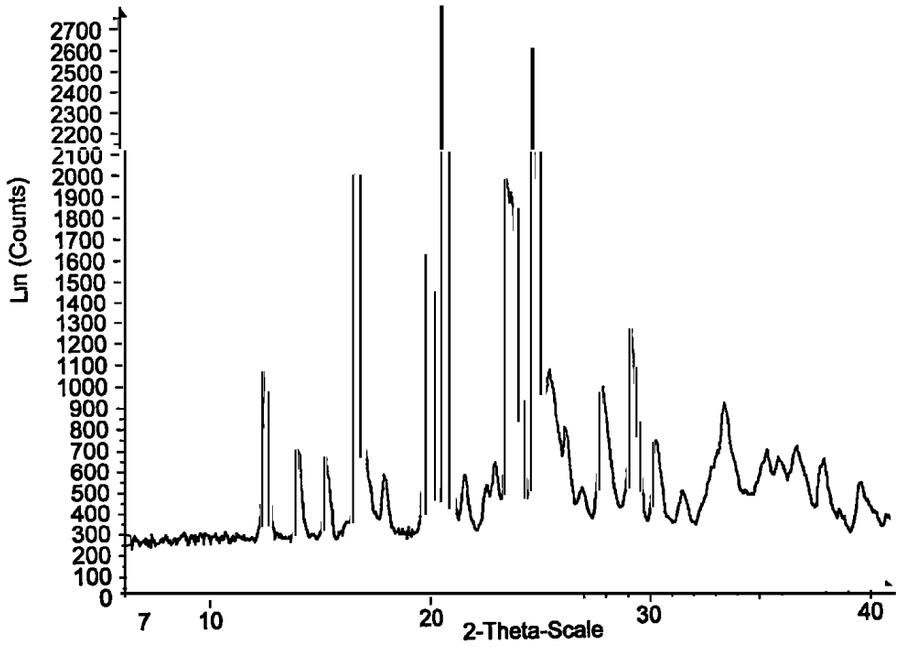

Ln (Counts)
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

FIG. 5

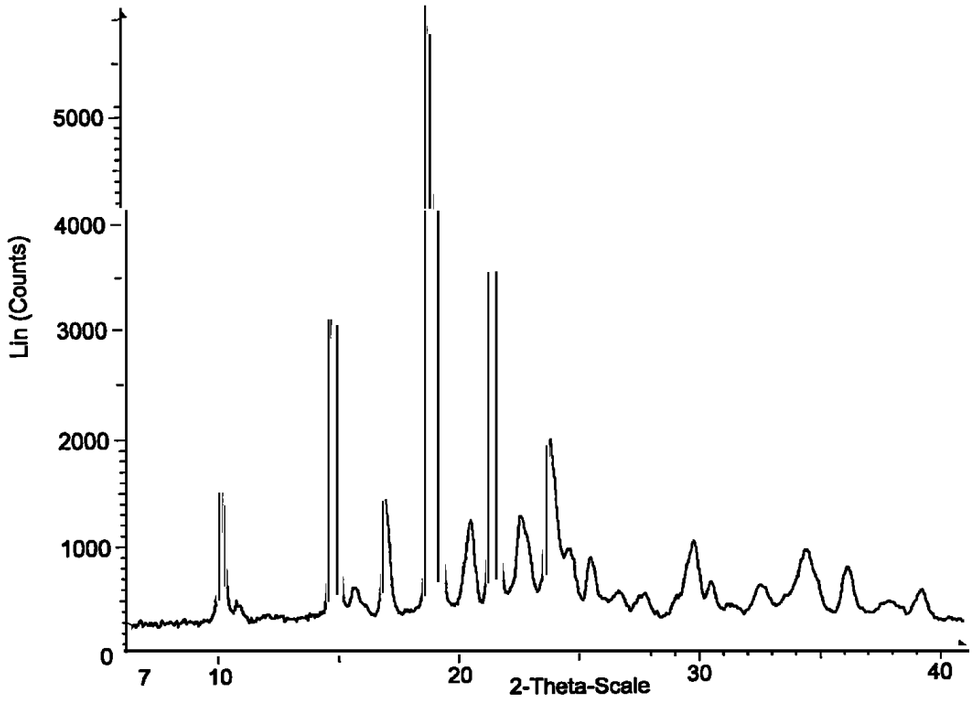

Lin (Counts)
5000
4000
3000
2000
1000
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

FIG. 6

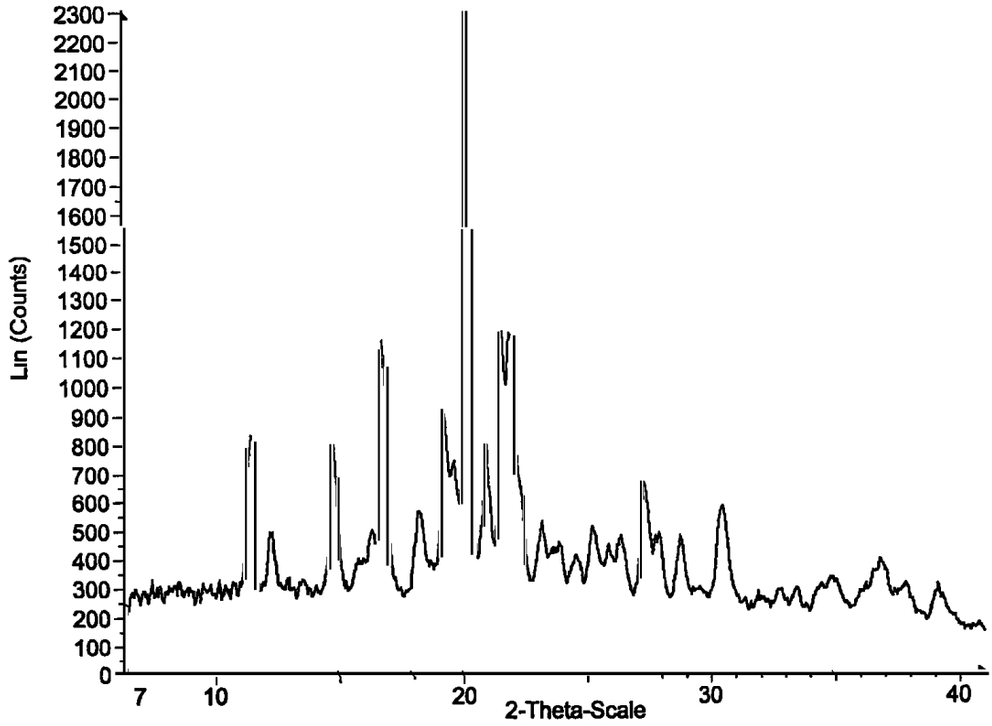

Lin (Counts)
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

FIG 7

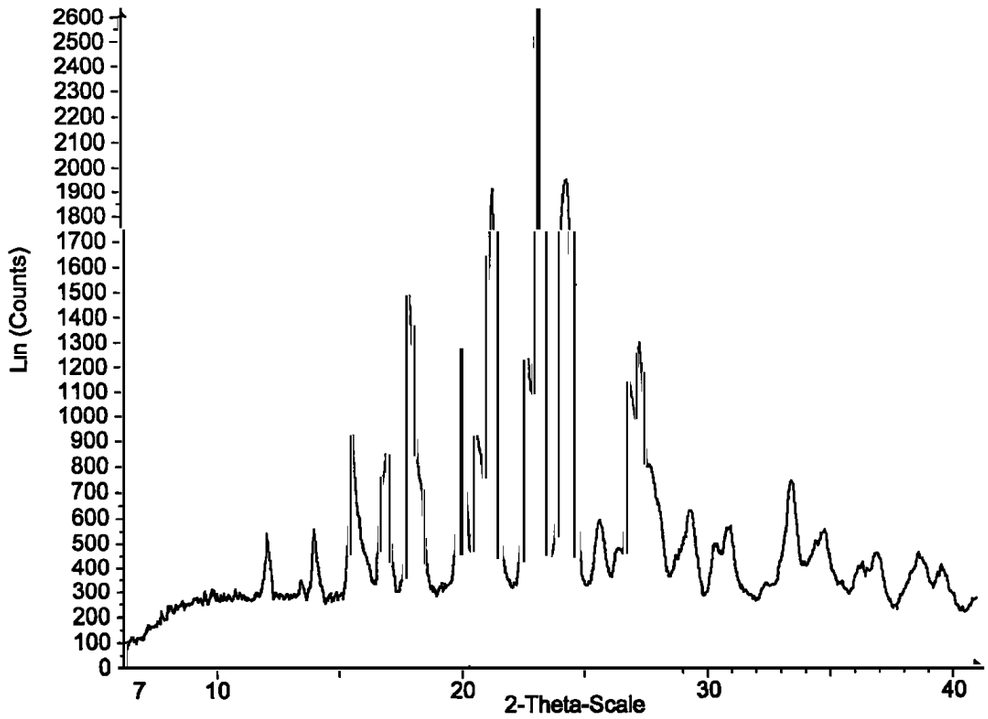

Lin (Counts)
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

FIG. 8

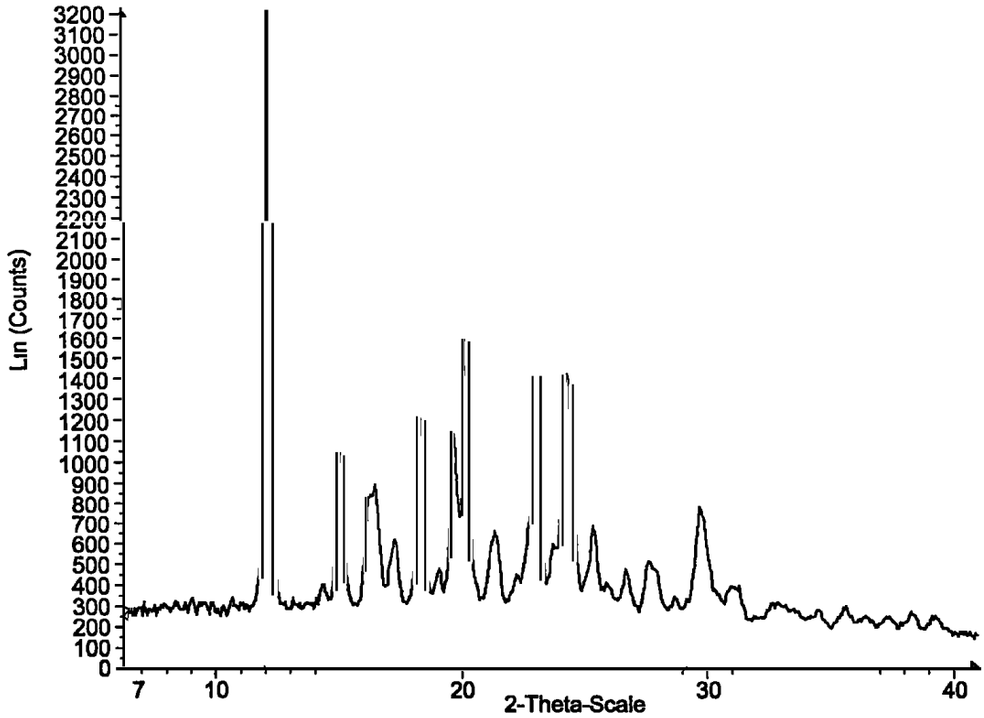

Lin (Counts)
3200
3100
3000
2900
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

FIG. 9

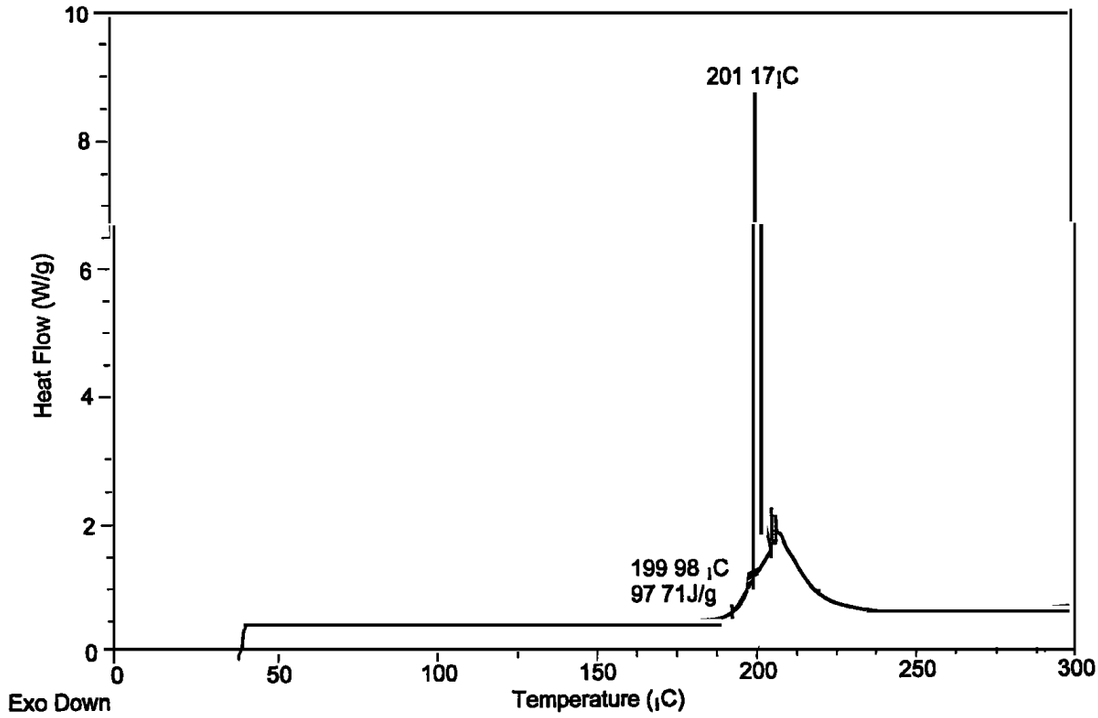

201 17 C
199 98 C
97 71J/g
Heat Flow (W/g)
Temperature (C)
Exo Down
0
2
4
6
8
10
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 10

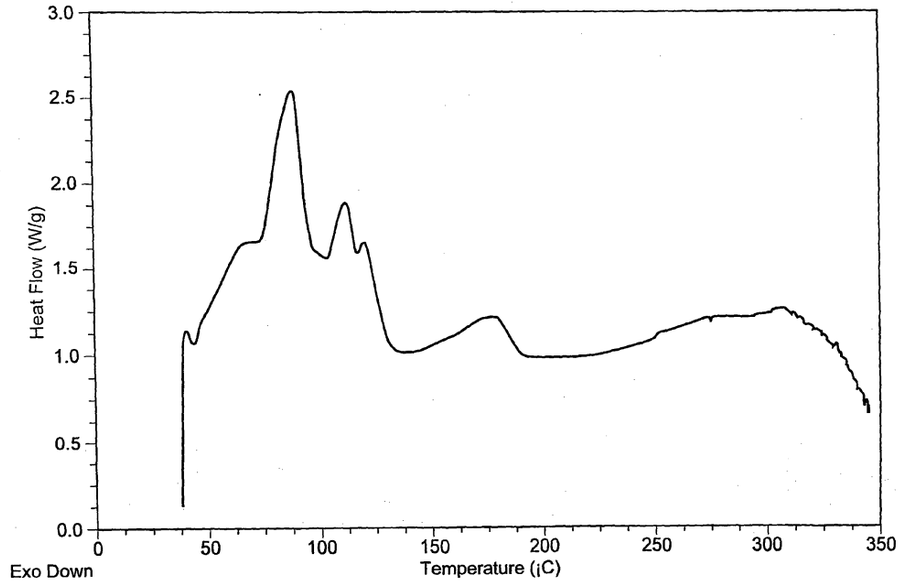

3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Heat Flow (W/g)
0
50
100
150
200
250
300
350
Temperature (¡C)
Exo Down

FIG. 11

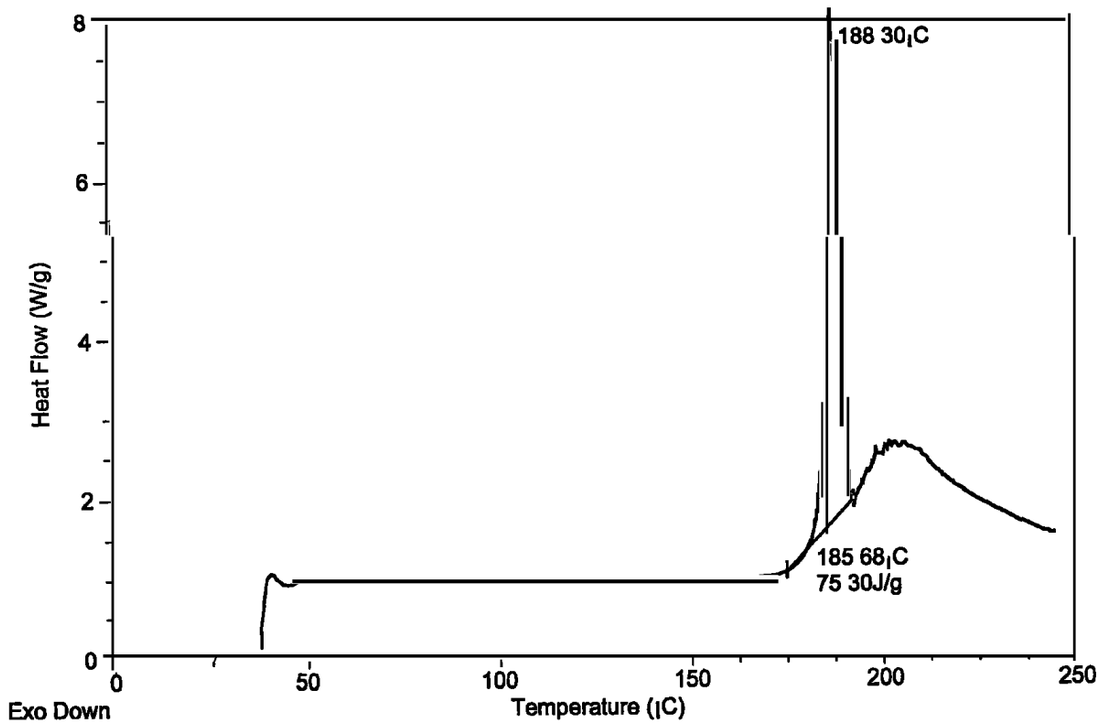

188 30ıC
185 68ıC
75 30J/g
Heat Flow (W/g)
Temperature (ıC)
Exo Down
0
2
4
6
8
0
50
100
150
200
250

FIG. 12

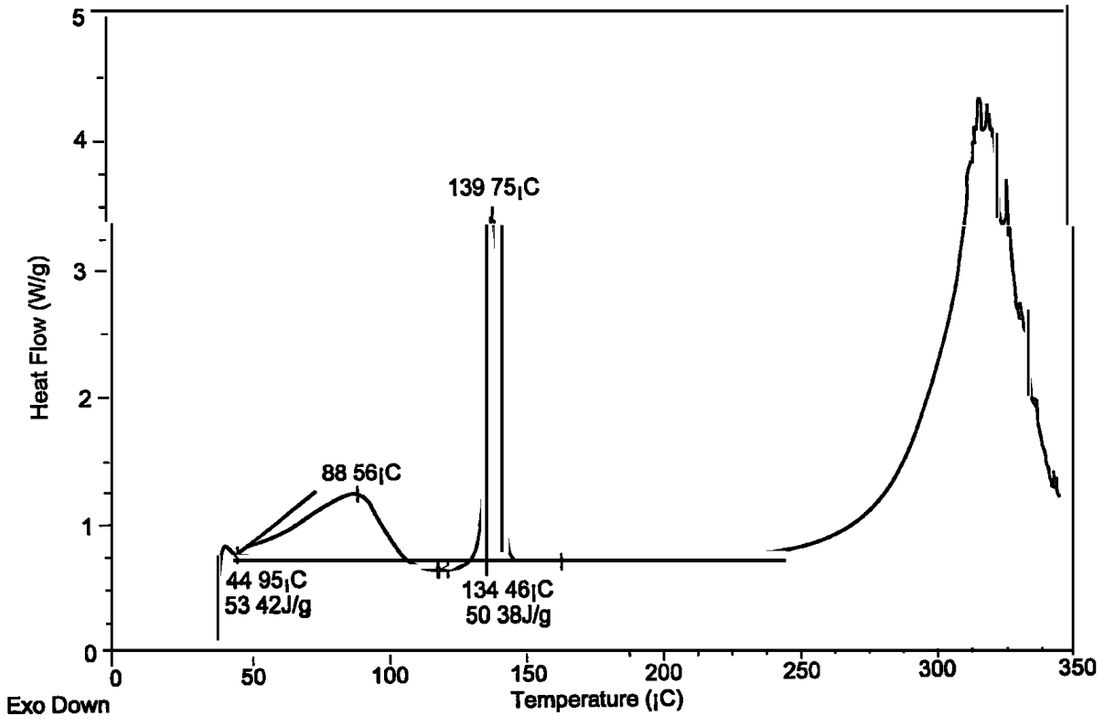

Heat Flow (W/g)
5
4
3
2
1
0
139 75¡C
88 56¡C
44 95¡C
53 42J/g
134 46¡C
50 38J/g
0
50
100
150
200
250
300
350
Temperature (¡C)
Exo Down

FIG. 13

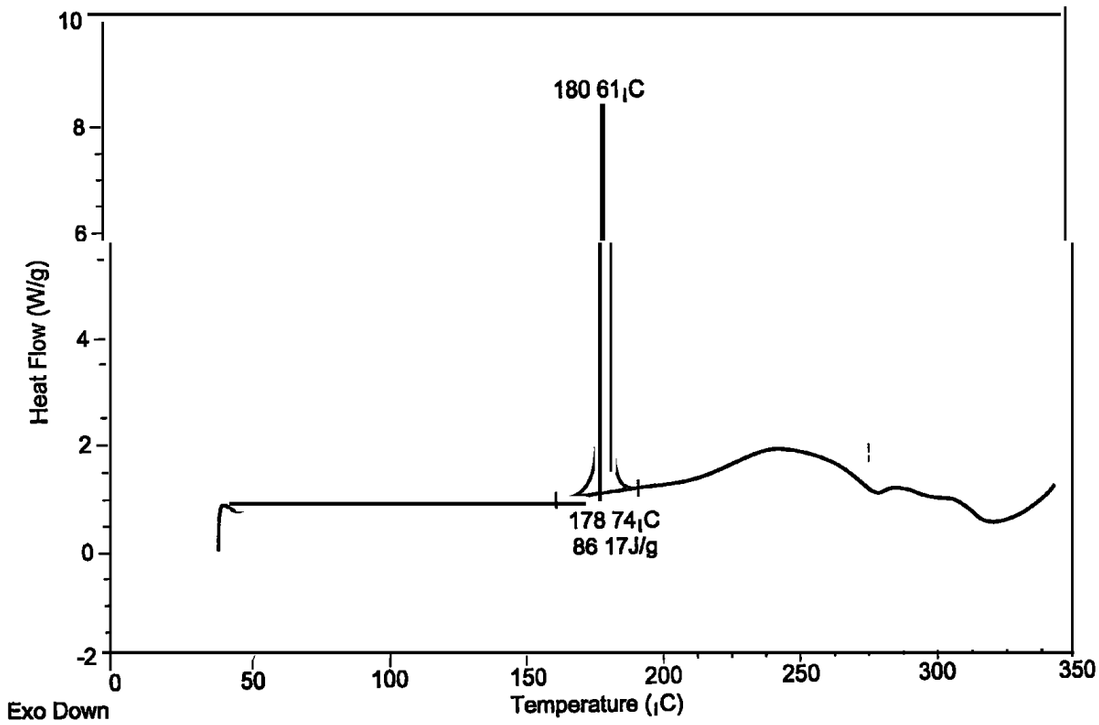

180 61¡C
178 74¡C
86 17J/g
Heat Flow (W/g)
10
8
6
4
2
0
-2
0
50
100
150
200
250
300
350
Temperature (¡C)
Exo Down

FIG. 14

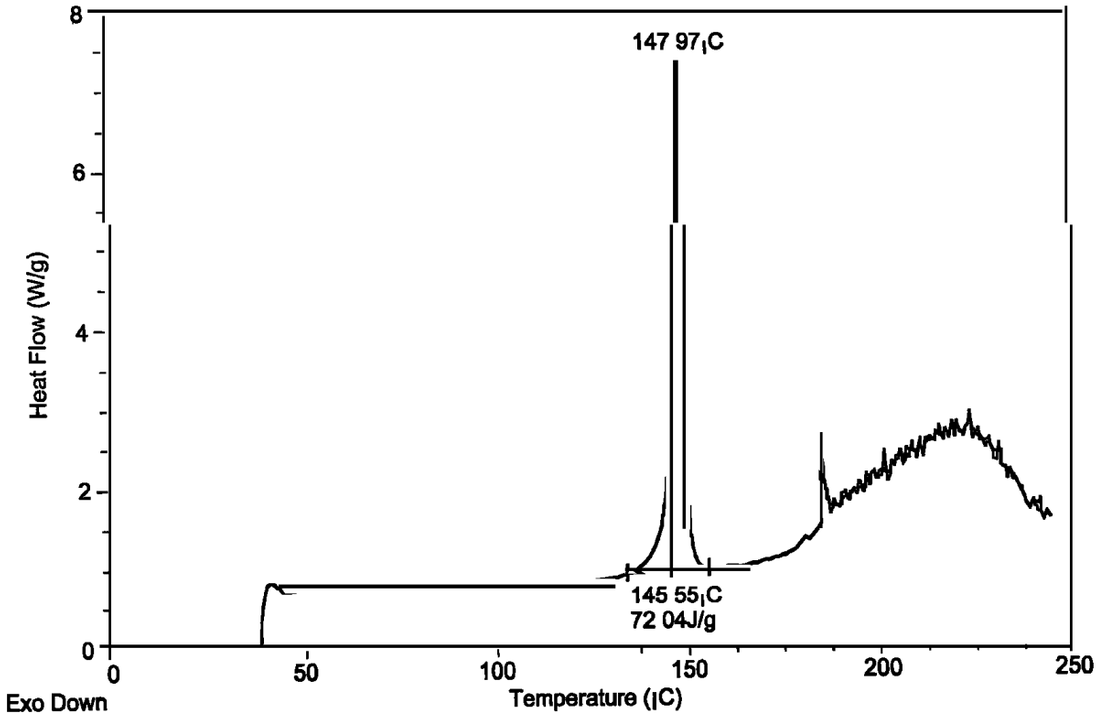

147 97°C
145 55°C
72 04J/g
Heat Flow (W/g)
Exo Down
Temperature (°C)
0
2
4
6
8
0
50
100
150
200
250

FIG 15

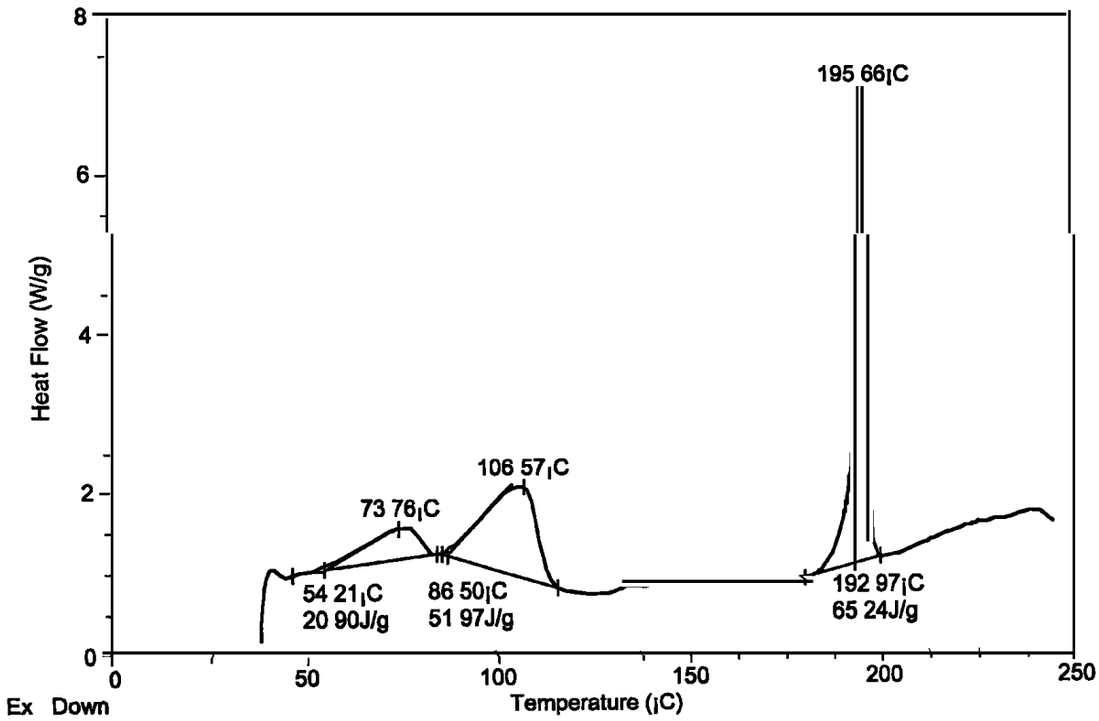

8
6
4
2
0
Heat Flow (W/g)
195 66¡C
106 57¡C
73 76¡C
54 21¡C
20 90J/g
86 50¡C
51 97J/g
192 97¡C
65 24J/g
0
50
100
150
200
250
Temperature (¡C)
Ex Down

FIG. 16

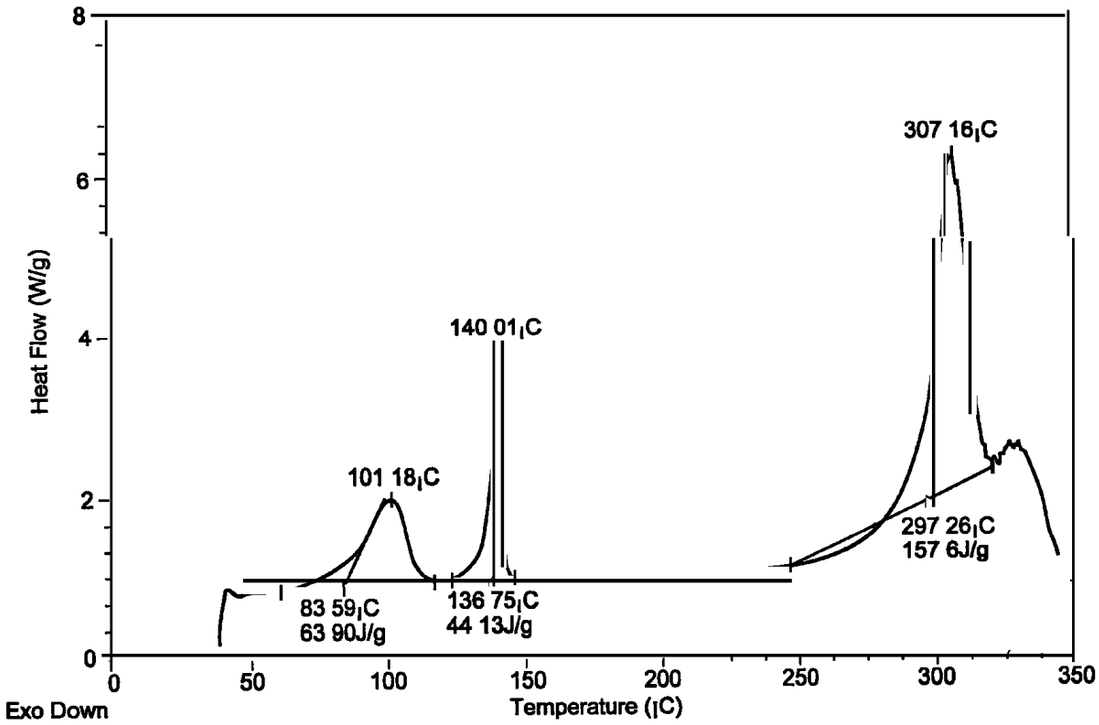
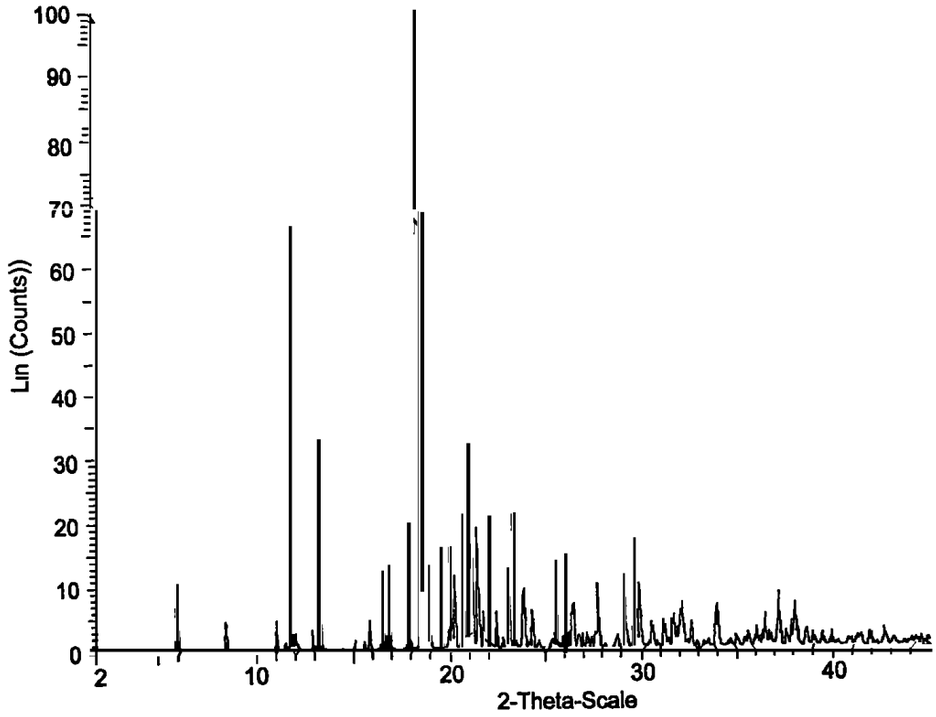

Heat Flow (W/g)
8
6
4
2
0
307 16¡C
140 01¡C
101 18¡C
297 26¡C
157 6J/g
83 59¡C
63 90J/g
136 75¡C
44 13J/g
0
50
100
150
200
250
300
350
Temperature (¡C)
Exo Down

FIG 17


Lin (Counts))
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
2
10
20
30
40
2-Theta-Scale

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2005/003549

101
102

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 C07D231/56 A61P25/00 A61K31/416 A61K31/4162

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/076408 A2 (ABBOTT LAB [US]) 18 September 2003 (2003-09-18) page 22, line 10 - line 14; example 30 Terms definition on pages 9 and 12	1
A	WO 01/44244 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]; COLLINS IAN JAMES [GB]; KEOWN LINDA ELIZABET) 21 June 2001 (2001-06-21) page 3, line 17 - page 4, line 9; compound (I)	1,34
A	WO 99/58503 A (DRESDEN ARZNEIMITTEL [DE]) 18 November 1999 (1999-11-18) page 5, line 13 - line 31; compound (I)	1,34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 October 2006	19/10/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Goss, Ilaria

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2005/003549

103
102

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 03076408	A2	18-09-2003	NONE			
WO 0144244	A	21-06-2001	AU	1719901	A	25-06-2001
			CA	2392944	A1	21-06-2001
			EP	1244659	A1	02-10-2002
			JP	2003516989	T	20-05-2003
			US	2003004180	A1	02-01-2003
WO 9958503	A	18-11-1999	AT	248821	T	15-09-2003
			AU	754401	B2	14-11-2002
			AU	4499599	A	29-11-1999
			BG	104908	A	31-07-2001
			BR	9911787	A	03-04-2001
			CN	1305462	A	25-07-2001
			DE	19821002	A1	18-11-1999
			EP	1077947	A1	28-02-2001
			HU	0101821	A2	28-03-2002
			JP	2002514626	T	21-05-2002
			NO	20005699	A	08-01-2001
			NZ	508647	A	30-05-2003
			PL	344255	A1	22-10-2001
			SK	17092000	A3	06-08-2001
			TR	200003303	T2	22-01-2001
			TW	509681	B	11-11-2002
			US	6166023	A	26-12-2000
			ZA	200006153	A	06-12-2000

PIRAZOLO[3,4-b]PIRIDINAS E INDAZOLES TERAPÉUTICOS

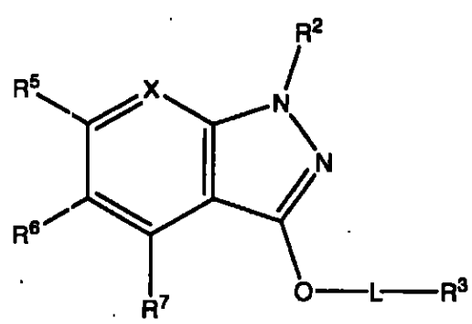
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las monoaminas norepinefrina y serotonina tienen una serie de efectos como neurotransmisores. Estas monoaminas son absorbidas por las neuronas después de haber sido liberadas en la hendidura sináptica. La norepinefrina y la serotonina son absorbidas desde la hendidura sináptica por sus transportadores respectivos de norepinefrina y serotonina.

Los fármacos que inhiben a los transportadores de la norepinefrina y de la serotonina pueden prolongar los efectos de la norepinefrina y de la serotonina, respectivamente, en la sinapsis, proporcionando tratamiento para muchas enfermedades. Por ejemplo, se ha encontrado que el inhibidor de la recaptación de la serotonina, la fluoxetina, es útil en el tratamiento de la depresión y otros trastornos del sistema nervioso. El inhibidor de la recaptación de la norepinefrina, la atomoxetina, ha sido aprobado para el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD) como STRATTERA®. Adicionalmente, el inhibidor del transportador de la norepinefrina y serotonina, milnacipran, está siendo desarrollado para el tratamiento de la fibromialgia, una enfermedad que afecta aproximadamente al 2 % de la población adulta en Estados Unidos. Sin embargo, la FDA no ha aprobado todavía ningún fármaco para el tratamiento de la fibromialgia. Por tanto, continúa existiendo en la técnica la necesidad de compuestos que sean inhibidores del transportador de la norepinefrina, inhibidores del transportador de la serotonina, y que inhiban a ambos transportadores de la norepinefrina y de la serotonina, para el tratamiento de enfermedades que incluyen fibromialgia, ADHD, dolor neuropático, incontinencia urinaria, trastorno de ansiedad generalizado, depresión, esquizofrenia.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; donde: X es N o $C(R^4)$; R^2 es 2-piridinilo o fenilo, donde dicho 2-piridinilo o dicho fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halo, metilo, etilo, CF_3, metoxi, CH_2F, CHF_2, y CH_2OH; L está ausente o es metileno; R^3 se selecciona del grupo que consiste en: 3-pirrolidinilo, 4-piperidinilo, 3-piperidinilo, y 2-morfolinilo; y R^4, R^5, R^6, y R^7 son H; o tres de R^4, R^5, R^6, y R^7 son H y uno de R^4, R^5, R^6, y R^7 se selecciona del grupo que consiste en: halo, metoxi, y un alquilo C_1-C_3. Ejemplos de un grupo fenilo R^2 sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halo, metilo, etilo, CF_3, metoxi, CH_2F, CHF_2, y CH_2OH incluyen, pero sin limitarse a ellos, 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo, 2,4,6-tribromofenilo, 2,6-diclorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 2-metoxi-5-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 4-cloro-2-trifluorometil-fenilo, y similares.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es $C(R^4)$, R^2 es fenilo, y R^4, R^5, R^6, y R^7 son H; o tres de R^4, R^5, R^6, y R^7 son H y uno de R^4, R^5, R^6, y R^7 se selecciona del grupo que consiste en: halo, metoxi, y un alquilo C_1-C_3 - un compuesto de la fórmula II. En ciertas realizaciones de la fórmula II, R^4, R^5, R^6, y R^7 son H, y R^2 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y fluoro. En ciertas realizaciones de la fórmula II, R^3 es un 3-pirrolidinilo. Los ejemplos de compuestos de la fórmula II en los que R^3 es un 3-pirrolidinilo incluyen: (R)-1-(2,5-difluorofenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol; (R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol; (S)-1-(2,4-difluorofenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol; (S)-(-)-1-(2-fluorofenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol; (S)-1-(2,6-difluorofenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol; (R)-1-fenil-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol; y (S)-(-)-1-(2-fluorofenil)-3-(pirrolidin-2-iloxi)-1H-indazol. En ciertas realizaciones de la fórmula II, R^3 es un 3- o 4-piperidinilo. Los ejemplos de compuestos de la fórmula II en los que R^3 es un 3- o 4-piperidinilo incluyen: (±)-1-(2,5-difluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol; 1-(3-fluoro-fenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol; 1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol; 1-(2,6-difluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol; 1-(2,5-difluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol; y (±)-1-(3-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol. Compuestos adicionales de la fórmula II en los que R^3 es un 3- o 4-piperidinilo incluyen: (S)-(-)-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol; (S)-1-(2,6-difluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol; y (S)-(-)-1-fenil-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol. En ciertas realizaciones de la fórmula II, R^3 es un 2-morfolinilo. Los

ejemplos de compuestos de la fórmula II en los que R^3 es un 2-morfolinilo incluyen: (S)-(+)-1-(2,5-difluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol; (S)-1-(2,6-difluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol; (S)-(+)-1-(2,4-difluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol; (S)-1-(3,4-difluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol; (S)-(+)-1-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol; y (S)-(+)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-indazol. En ciertas realizaciones, un compuesto de la fórmula I es (S)-1-(2,6-difluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la presente invención proporciona L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol.

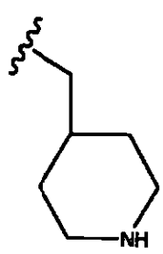
En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es $C(R^4)$, R^2 es fenilo, y R^6 se selecciona del grupo que consiste en: halo, metoxi, y un alquilo C_1-C_3 — un compuesto de la fórmula III. En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^2 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y fluoro. En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^3 es un 3-pirrolidinilo. Un ejemplo de un compuesto de la fórmula III en el que R^3 es un 3-pirrolidinilo es (R)-1-(2,5-difluorofenil)-5-fluoro-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol. En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^3 es un 4-piperidinilo o 3-piperidinilo. Un ejemplo de un compuesto de la fórmula III en el que R^3 es un 4-piperidinilo o 3-piperidinilo es 1-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^3 es un 2-morfolinilo. Ejemplos de compuestos de la fórmula II en los que R^3 es un 2-morfolinilo incluyen: (S)-1-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol; (S)-1-(2,5-difluorofenil)-5-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol; (S)-(+)-1-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol; y (S)-(+)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol. En ciertas realizaciones, un compuesto de la fórmula I es (S)-1-(2,5-difluorofenil)-5-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, un compuesto de la fórmula I es (S)-(+)-1-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es $C(R^4)$, R^2 es fenilo, y R^7 se selecciona del grupo que consiste en: halo, metoxi, y un alquilo C_1-C_3 — un compuesto de la fórmula IV. En ciertas realizaciones de la fórmula IV, R^2 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y fluoro. En ciertas realizaciones de la fórmula IV, R^3 es un 3-pirrolidinilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula IV, R^3 es un 3- o 4-piperidinilo. Los ejemplos de compuestos de la fórmula IV en los que R^3 es un 3- o 4-piperidinilo incluyen: 4-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol; 1-(2,5-difluorofenil)-4-fluoro-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol; 1-(2,4-difluorofenil)-4-fluoro-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol; (S)-1-(2,5-difluorofenil)-4-fluoro-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol; y (S)-4-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol. En ciertas realizaciones de la fórmula IV, R^3 es un 2-morfolinilo. Un ejemplo de un compuesto de la fórmula IV en el que R^3 es un 2-morfolinilo es (S)-1-(2,5-difluorofenil)-4-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol.

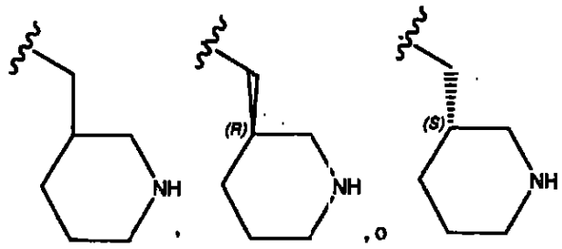
En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es $C(R^4)$, R^2 es fenilo, y R^5 se selecciona del grupo que consiste en: halo, metoxi, y un alquilo C_1-C_3 — un compuesto de la fórmula V. En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es $C(R^4)$, R^2 es fenilo, y R^4 se selecciona del grupo que consiste en: halo, metoxi, y un alquilo C_1-C_3 — un compuesto de la fórmula VI. En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es $C(R^4)$, y R^2 es 2-piridinilo — un compuesto de la fórmula VII. En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es N, y R^2 es fenilo — un compuesto de la fórmula VIII. En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es N, y R^2 es 2-piridinilo — un compuesto de la fórmula IX. En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es $C(R^4)$, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y fluoro (por ejemplo, 2,6-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, o 3,4-difluorofenilo).

En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es $C(R^4)$, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y fluoro, y -L-R^3 es:



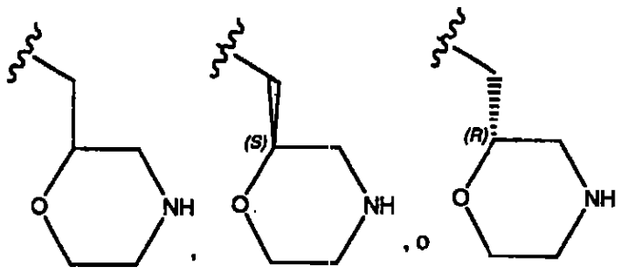
, en la que la línea ondulada indica el punto de unión al resto del compuesto.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es $C(R^4)$, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y fluoro, y -L-R^3 es:

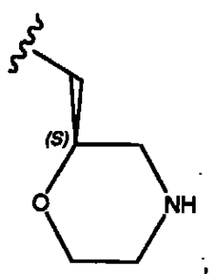


, en las que la línea ondulada indica el punto de unión al resto del compuesto.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es $C(R^4)$, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y fluoro, y $-L-R^3$ es:

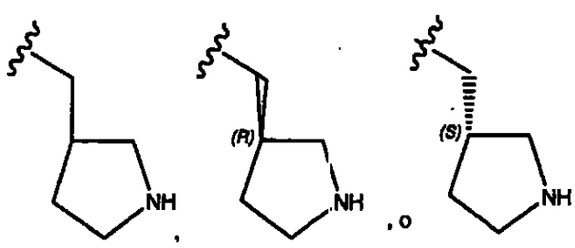


, en las que la línea ondulada indica el punto de unión al resto del compuesto. En ciertas realizaciones, $-L-R^3$ es



; en la que la línea ondulada indica el punto de unión al resto del compuesto.

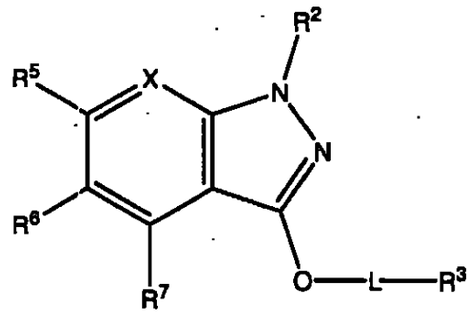
En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es $C(R^4)$, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y fluoro, y $-L-R^3$ es:



, en las que la línea ondulada indica el

punto de unión al resto del compuesto.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula XI:



XI

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; donde: X es N o $C(R^4)$; R^2 es 2-piridinilo o fenilo, donde dicho 2-piridinilo o dicho fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halo, metilo, etilo, CF_3, metoxi, CH_2F, CHF_2, y CH_2OH; L está ausente o es metileno; R^4, R^5, R^6, y R^7 son H; o tres de R^4, R^5, R^6, y R^7 son H y uno de R^4, R^5, R^6, y R^7 se selecciona del grupo que consiste en: halo, metoxi, y un alquilo C_1-C_3; R^3 se selecciona del grupo que consiste en: 3-pirrolidinilo, 4-piperidinilo, 3-piperidinilo, y 2-morfolinilo, en los que el nitrógeno del anillo de dicho 3-pirrolidinilo, 4-piperidinilo, 3-piperidinilo, o 2-morfolinilo está sustituido con un alquilo C_1-C_3 o un -C(O)-O-alquilo C_1-C_4. En ciertas realizaciones, un compuesto de la fórmula XI se puede desproteger separando dicho alquilo C_1-C_3 o -C(O)-O-alquilo C_1-C_4 del nitrógeno del anillo de dicho 3-pirrolidinilo, 4-piperidinilo, 3-piperidinilo, o 2-morfolinilo usando reactivos y condiciones adecuadas para formar un compuesto de la fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar a un mamífero que sufre un trastorno mediado por la norepinefrina y/o mediado por la serotonina, que comprenden administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar un trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), que comprenden administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar un trastorno o enfermedad seleccionado entre dolor neuropático, incontinencia urinaria por estrés, depresión, y esquizofrenia, que comprenden administrar a un mamífero que

necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar la fibromialgia, que comprenden administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar la fibromialgia, que comprenden administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar la fibromialgia, que comprenden administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar a un mamífero que sufre un trastorno mediado por la norepinefrina y/o mediado por la serotonina, que comprenden administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento: (a) un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (b) otro compuesto farmacéuticamente activo que es un agente antidepresivo o anti-ansiedad, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable; en los que los compuestos activos "a" y "b" están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz para tratar dicho trastorno o enfermedad.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden: una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones son útiles en el tratamiento de un trastorno mediado por la norepinefrina y/o mediado por la serotonina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la presente invención proporciona L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino En ciertas realizaciones, el L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 22,0, 20,9, y 18,6. En ciertas realizaciones, el L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 13,2, 11,8, y 18,7.

En ciertas realizaciones, el L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-

indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 37,8, 33,8, 16,8, 11,9, 13,2, 29,0, 19,5, 27,6, 31,9, 25,5, 17,9, 23,8, 20,1, 26,0, 23,2, 29,6, 21,4, 22,0, 20,9, y 18,6.

En ciertas realizaciones, el edisilato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 22,5, 20,0, y 21,2. En ciertas realizaciones, el edisilato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 33,0, 15,7, 12,4, 14,1, 28,2, 30,1, 17,3, 27,1, 19,0, 25,5, 24,1, 11,6, 22,5, 20,0, y 21,2.

En ciertas realizaciones, el fumarato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα; 24,6, 20,1, y 23,2. En ciertas realizaciones, el fumarato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 12,7, 31,5, 11,7, 27,8, 22,4, 26,6, 20,9, 17,2, 15,9, 29,5, 28,4, 25,3, 18,1, 24,6, 20,1, y 23,2.

En ciertas realizaciones, el hidrobromuro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 23,8, 16,8, y 25,1. En ciertas realizaciones, el hidrobromuro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 18,0, 21,6, 38,0, 15,4, 14,1, 30,4, 26,3, 33,5, 28,0, 25,6, 12,6, 29,3, 20,1, 24,0, 23,8, 16,8, 25,1, y 20,9.

En ciertas realizaciones, el hemi-L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 34,5, 36,2, y 39,2. En ciertas realizaciones, el hemi-L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 10,3, 14,9, 15,7, 17,0, 19,0, 20,5, 21,6, 22,7, 23,9, 24,7, 25,6, 27,7, 29,8, 32,6, 34,5, 36,2, y 39,2.

En ciertas realizaciones, el L-malato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende

los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 21,9, 21,5, y 20,1. En ciertas realizaciones, el L-malato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 36,8, 24,5, 26,3, 28,7, 12,2, 25,2, 23,1, 18,2, 30,4. 27,3, 14,7, 20,9, 11,4, 19,2, 16,7, 21,9, 21,5, y 20,1.

En ciertas realizaciones, el fosfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 21,2, 24,3, y 23,2. En ciertas realizaciones, el fosfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 12,1, 34,7, 14,0, 30,9, 25,6, 29,3, 33,4, 16,9, 20,6, 15,6, 26,9, 22,8, 20,0, 27,3, 17,9, 21,2, 24,3, y 23,2.

En ciertas realizaciones, el sulfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 24,3, 20,2, y 12,1. En ciertas realizaciones, el sulfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 26,7, 27,6, 17,2, 21,4, 25,4, 29,7, 16,4, 15,0, 20,0, 18,3, 23,0, 24,3, 20,2, y 12,1.

DEFINICIONES

El término "grupo alquilo" o "alquilo" incluye radicales de cadena carbonada lineal y ramificada. El término "alquileno" se refiere a un di-radical de un alcano sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, un "alquilo C_{1-6}" es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, y *n*-hexilo. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena ramificada incluyen, pero sin limitarse a ellos, isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo, etc. Los ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero sin limitarse a ellos, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, y $-(CH_2)_{1-3}-$. Los grupos alquileno pueden estar sustituidos con grupos como se indican más adelante para alquilo.

El término alquilo incluye tanto "alquilos sin sustituir" como "alquilos sustituidos", los últimos de los cuales se refieren a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno sobre uno o más carbonos de la cadena principal hidrocarbonada. Dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: halo, I, Br, Cl, F, -OH, -COOH, trifluorometilo, $-NH_2$, $-OCF_3$, y O-alquilo C_1-C_3.

Los grupos alquilo sustituidos típicos son por tanto 2,3-dicloropentilo, 3-hidroxi-5-carboxihexilo, 2-aminopropilo, pentaclorobutilo, trifluorometilo, metoxietilo, 3-

hidroxipentilo, 4-clorobutilo, 1,2-dimetil-propilo, y pentafluoroetilo.

"Halo" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros, e isómeros geométricos. Los isómeros geométricos incluyen compuestos de la presente invención que tienen grupos alquenilo, que pueden existir como conformaciones entgegen o zusammen, en cuyo caso todas sus formas geométricas, tanto entgegen como zusammen, *cis* y *trans*, y sus mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención tienen grupos cicloalquilo, que pueden estar sustituidos en más de un átomo de carbono, en cuyo caso todas sus formas geométricas, tanto *cis* como *trans*, y sus mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. Todas estas formas, incluyendo (R), (S), epímeros, diastereoisómeros, cis, trans, syn, anti, (E), (Z), solvatos (incluyendo hidratos), tautómeros, y sus mezclas, son contempladas en los compuestos de la presente invención.

BREVES DESCRIPCIONES DE LOS DIBUJOS

Las figuras 1-8 son espectros de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de: L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 1); edisilato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 2); fumarato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 3); hidrobromuro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 4); hemi-L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 5); L-malato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 6); fosfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 7); y sulfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 8).

Las figuras 9-16 son perfiles térmicos de calorimetría diferencial de barrido de: L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 9); edisilato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 10); fumarato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 11); hidrobromuro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 12); hemi-L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 13); L-malato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 14); fosfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 15); y sulfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 16).

La Figura 17 es un espectro de difracción de rayos X en polvo (PXRD) calculado de: L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol.

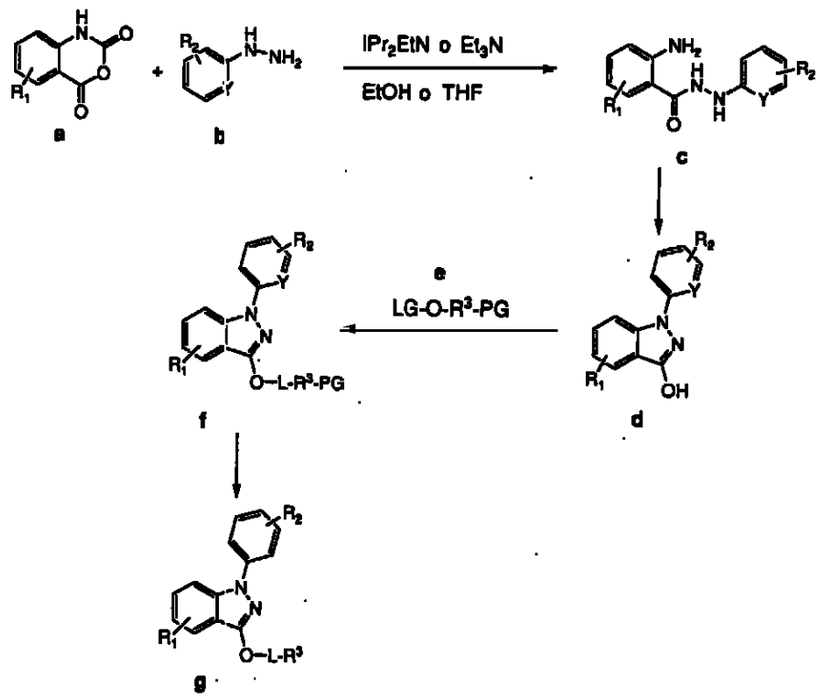
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Los compuestos de la presente invención (por ejemplo, los compuestos de la

fórmula I) se pueden preparar aplicando la metodología sintética conocida en la técnica y la metodología sintética que se indica en los esquemas que se exponen más adelante.

Esquema 1

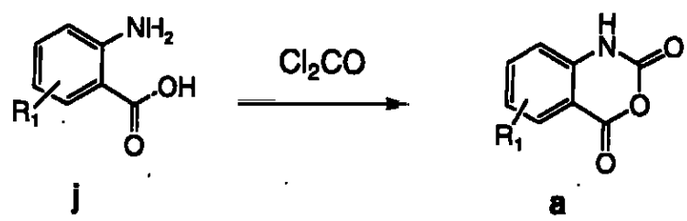


Se hace reaccionar una fenilhidrazina **b** (por ejemplo, 2-fluorofenilhidrazina) o piridinilhidrazina (por ejemplo, 2-hidrazinpiridina) que ha sido tratada con o sin una base tal como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol o tetrahidrofurano (THF)) con el anhídrido **a** (por ejemplo, anhídrido isatoico) para dar la hidrazida **c** (por ejemplo, N'-(2-fluorofenil)-hidrazida del ácido 2-amino-benzoico). Después se acidifica **c** y se hace reaccionar con nitrito de sodio, seguido por etanol para generar el indazol **d** (por ejemplo, 1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-ol).

Se hace reaccionar una mezcla de 1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-ol **d**, un compuesto **e** (LG-O-L-R^3-PG) y una base tal como una base hidruro (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio), 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP), 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (resina PS-BEMP), Na_2CO_3, K_2CO_3, o Cs_2CO_3 en DMF (di-

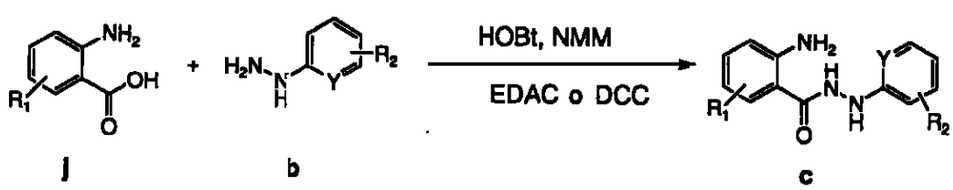
metilformamida) anhidra para obtener **f** (por ejemplo, el éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico). El grupo LG de **e** es un grupo lábil adecuado tal como metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, tolueno-4-sulfoniloxi, y trifluorometanosulfoniloxi. El grupo PG de **e** es un grupo adecuado protector de amina tal como éster t-butílico (BOC). Los expertos en la técnica reconocerán que en adición al BOC se puede usar una amplia variedad de grupos protectores como grupo protector adecuado de amina para R^3 (véase por ejemplo, Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis,* Wiley-Interscience; 3rd edition (1999). Por tanto, un ejemplo de **e** es el éster *terc*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico. El sustituyente PG de **f** se separa después para proporcionar **g** (por ejemplo, 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol). Los grupos tales como BOC se pueden hidrolizar en condiciones ácidas.

Esquema 2



El Esquema 2 representa la síntesis del anhídrido **a**. Se puede sintetizar **a** (por ejemplo, 6-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona) haciendo reaccionar un ácido 2-aminobenzoico **j** (por ejemplo, ácido 2-amino-5-fluorobenzoico) con una base tal como carbonato de sodio en agua, seguido por la adición de una solución de fosgeno en tolueno.

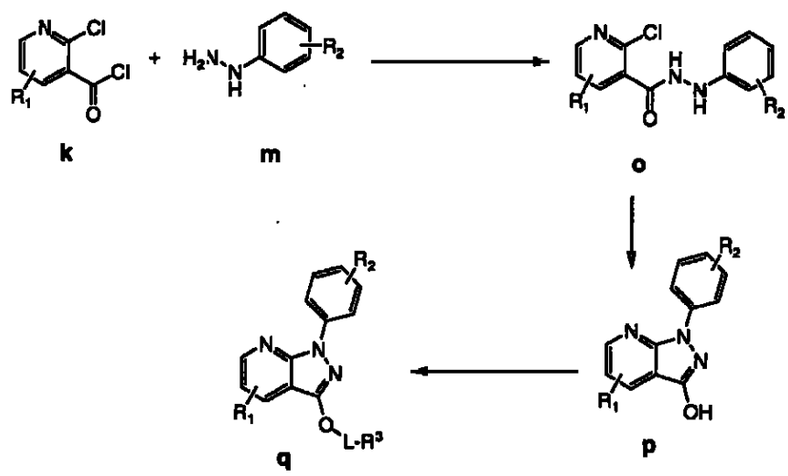
Esquema 3



En el Esquema 3, se representa una ruta sintética alternativa a **c**. Se hace reaccionar un ácido 2-aminobenzoico **j** (por ejemplo, ácido 2-amino-5-clorobenzoico) con

una hidrazina **b** (por ejemplo, 2,5-difluorofenil)-hidrazina) en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y una base tal como dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), o trietilamina para obtener **c** (por ejemplo, N'-(2,5-difluorofenil)hidrazida del ácido 2-amino-5-clorobenzoico). Alternativamente, se puede hacer reaccionar **j** con **b** y HOBT (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol) en un disolvente tal como THF (tetrahidrofurano) seco. Se añade entonces N-Me-morfolina (NMM) y antes de añadir EDAC-HCl (hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida) para proporcionar el compuesto **c**.

Esquema 4



El Esquema 4 representa la síntesis de la 1H-pirazolo[3,4-b]piridina **q**. Se hace reaccionar un cloruro de nicotinoilo **k** (por ejemplo, cloruro de 2-cloronicotinoilo) con una hidrazina **m** (por ejemplo, fenilhidrazina) y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como cloruro de metileno anhidro para dar **o** (por ejemplo, 1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol). El compuesto **o** se cicla después calentando a 175 °C para proporcionar **p**. Se hace reaccionar **p** como en la transformación de **d** a **g** en el Esquema 1 para proporcionar **q**.

EVALUACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Los compuestos de la presente invención (por ejemplo, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables) se pueden ensayar en cuanto a su capacidad para inhibir un transportador de norepinefrina y/o un transportador de serotonina.

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir un transportador de norepinefrina y/o un transportador de serotonina se puede determinar usando ensayos convencionales de transporte de receptor y radioligando. Los receptores se pueden expresar heterólogamente en líneas celulares y se pueden realizar experimentos en preparaciones de membrana de las líneas celulares que expresan un transportador de norepinefrina y/o un transportador de serotonina.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula I se pueden ensayar en cuanto a su capacidad para aliviar la alodinia mecánica inducida por capsaicina en una rata (por ejemplo, Sluka, KA, (2002) *J of Neuroscience*, 22(13): 5687-5693). Por ejemplo, un modelo de alodinia mecánica inducida por capsaicina en rata se puede realizar como sigue:

El día 0, se colocan ratas machos Sprague-Dawley (~150 g) en ciclo oscuro en jaulas suspendidas con el piso de alambre y se deja que se aclimaten durante 0,5 h en una sala oscura, tranquila. El día 0 se determina el umbral de retirada de la pata (PWT) en la pata trasera izquierda mediante una evaluación del pelo de Von Frey usando el método Dixon up-down. Después de la evaluación, se inyecta el músculo plantar de la pata trasera derecha con 100 µl de capsaicina (al 0,25 % en etanol al 10 %, Tween 80 al 10 %, en solución salina estéril). El día 6 se determina para cada animal el PWT de la pata trasera izquierda (contralateral del sitio de inyección). Los animales que en las prelecturas del día 6 tenían un PWT ≤ 11,7 g se consideran respondedores alodínicos y se reagrupan de tal modo que cada jaula tenga valores medios de PWT similares. El día 7, se administra a los respondedores (por ejemplo, oralmente, intraperitonealmente, y subcutáneamente, etc.) 10 ml/kg de vehículo (HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) al 0,5 % /Tween™ 80 al 0,2%), o vehículo más compuesto. Los valores contralaterales de PWT se determinan a las 2 horas (o aproximadamente al tiempo que corresponde a la C_{max} estimada) después de la dosis única, ignorando el investigador el esquema de administración. Los expertos en la técnica pueden calcular el tiempo apropiado para determinar el valor de PWT contralateral (por ejemplo, a 1 hora, 2 horas, etc.).

Para cada animal, el valor de PWT del día 6 se resta del valor de PWT de las 2 horas para dar un valor delta PWT que representa el cambio en el PWT debido al tratamiento de 2 horas con el fármaco. Adicionalmente, el PWT del día 6 se resta del PWT del día 0 para dar la línea base de alodinia presente en cada animal. Para determinar el % de inhibición de la alodinia de cada animal normalizado frente a los testigos con vehículo, se usa la siguiente fórmula:

% de inhibición de la alodinia = 100 x (Delta PWT (fármaco) - media de Delta PWT (vehículo))/Línea base- media de Delta PWT (vehículo)).

SALES Y SOLVATOS FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

Los compuestos que se usan en la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, se pretende que las formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas, estén englobadas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención (por ejemplo, los compuestos de la fórmula I) son capaces de formar además ambas sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero sin limitarse a ellas, sales de adición de ácido y/o sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen sus sales de adición de ácido y sales básicas (incluyendo las disales). Ejemplos de sales adecuadas se pueden encontrar por ejemplo en Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use,* Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002); y Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J. of Pharmaceutical Science,* 1977;66:1-19,

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen sales no tóxicas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fósforo, y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Tales sales incluyen por tanto las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato (bencenosulfonato), bicarbonato/carbonato, bisulfato, caprilato, camsilato (canfor-sulfonato), clorobenzoato, citrato, edisilato (1,2-etano-disulfonato), dihidrógenofosfato, dinitrobenzoato, esilato (etano-sulfonato), fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hibenzato, hidrocloruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isobutirato, monohidrógenofosfato, isetionato, D-lactato, L-lactato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato (metanosulfonato), metafosfato, metilbenzoato, metilsulfato, 2-napsilato (2-naftalen-sulfonato), nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmoato, fenilacetato, fosfato, ftalato, propionato, pirofosfato, pirosulfato, sacarato, sebacato, estearato, suberato, succinato, sulfato, sulfito, D-tartrato, L-tartrato, tosilato (tolueno-sulfonato), y xinafoato, y similares de los compuestos de la fórmula I. También se contemplan las sales de aminoácidos tales como arginato, gluconato, galacturonato, y similares.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos se pueden preparar poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal. La forma de base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre. Las formas de base libre

difieren algo de sus respectivas formas salinas en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con metales o aminas, tales como hidróxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos, o de aminas orgánicas. Los ejemplos de metales usados como cationes son aluminio, calcio, magnesio, potasio, sodio, y similares. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen arginina, colina, cloroprocaina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, dietanolamina, diolamina, etilendiamina (etano-1,2-diamina), glicina, lisina, meglumina, N-metilglucamina, olamina, procaina (benzatina), y trometamina.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos se pueden preparar poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal. La forma de ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre. Las formas de ácido libre pueden diferir algo de sus respectivas formas salinas en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para esto. La frase "composición farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para administración en el uso médico o veterinario. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, suficiente para inhibir, detener, o conseguir una mejora en la enfermedad que se está tratando cuando se administra solo o conjuntamente con otro agente o tratamiento farmacéutico en un particular sujeto o población. Por ejemplo en un ser humano u otro mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada experimentalmente en un laboratorio o servicio clínico, para la enfermedad particular y sujeto que se está tratando.

Se debe apreciar que la determinación de formas farmacéuticas apropiadas, cantidades de dosificación, y vías de administración está dentro del nivel de especialización ordinaria en la técnica farmacéutica y médica, y se describe más adelante.

Un compuesto de la presente invención se puede formular como una composición farmacéutica en la forma de un jarabe, un elixir, una suspensión, un polvo, un gránulo, un comprimido, una cápsula, un comprimido para chupar, una pastilla para chupar, una solución acuosa, una crema, una pomada, una loción, un gel, una emulsión, etc. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención causará una disminución

de los síntomas o indicios de una enfermedad asociada con un trastorno mediado por la norepinefrina y/o mediado por la serotonina que se mide cuantitativa o cualitativamente.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede tener una o más sustancias, que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material de encapsulación.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está en mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades necesarias de aglutinación en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos contienen de 1 % a 95 % (p/p) del compuesto activo. En ciertas realizaciones, el compuesto activo varía desde 5 % a 70 % (p/p). Son vehículos adecuados el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como vehículo proporcionando una cápsula en la que el componente activo con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que de este modo está en asociación con él. Similarmente, están incluidos los sellos y comprimidos para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos, y comprimidos para chupar se pueden usar como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, en primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de un ácido graso o manteca de cacao, y se dispersa en la misma el componente activo de manera homogénea, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y con ello solidificar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o soluciones en agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas se pueden formular en solución en una solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, estabilizan-

tes, y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido, en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida, que se destinan a ser convertidas, inmediatamente antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, en adición al componente activo, agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes, y similares.

La preparación farmacéutica preferiblemente se prepara en una forma farmacéutica unitaria. En dicha forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tal como comprimidos y cápsulas envasados, y polvos en viales o ampollas. También, la forma farmacéutica unitaria puede ser la propia cápsula, comprimido, sello, o comprimido para chupar, o puede ser el apropiado número de cualquiera de ellos en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria se puede variar o ajustar desde 0,1 mg a 1000 mg, preferiblemente de 1,0 mg a 100 mg, o de 1 % a 95 % (p/p) de una dosis unitaria, según la particular aplicación y la potencia del componente activo. Por ejemplo, una dosis unitaria puede contener 10, 15, 20, 25, 30, 40, o 50 mg de un compuesto de la presente invención. La composición puede contener también, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se determinan en parte por la particular composición a ser administrada, así como por el particular método usado para administrar la composición. Por tanto, hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas de la presente invención (véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* 20th ed., Gennaro *et al.* Eds., Lippincott Williams and Wilkins, 2000).

Un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, se puede preparar en formulaciones en aerosol (esto es, que pueden ser "nebulizadas") para ser administradas por inhalación. Las formulaciones en aerosol se pueden poner en propelentes aceptables presurizados, tales como diclorodifluorometano, nitrógeno en propano, y similares.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral, tales como, por ejemplo, por vías intravenosa, intramuscular, intradérmica, y subcutánea, incluyen soluciones inyectables isótonicas estériles, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, y conservantes. En la práctica de la presente invención, las composiciones se pueden administrar, por ejemplo, por perfusión intravenosa, oralmente, tópicamente, intraperitonealmente, intravesicalmente o intratecalmente. Las formulaciones de compuestos se pueden presentar en envases sellados de dosis unitarias o multi-dosis, tales como ampollas y viales. Las soluciones y suspensiones para inyección se pueden preparar a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

La dosis administrada a un sujeto, en el contexto de la presente invención debe ser suficiente para producir una respuesta terapéutica beneficiosa en el sujeto a lo largo del tiempo. El término "sujeto" se refiere a un miembro de la clase de los mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, sin limitación, los seres humanos, primates, chimpancés, roedores, ratones, ratas, conejos, caballos, ganado, perros, gatos, ovejas, y vacas. En ciertas realizaciones, el "sujeto" es un ser humano.

La dosis se determinará por la eficacia del particular compuesto empleado y la enfermedad del sujeto, así como por el peso corporal o área superficial del sujeto a ser tratado. El tamaño de la dosis se determinará también por la existencia, naturaleza, y extensión de cualquier efecto secundario adverso que acompaña a la administración de un particular compuesto en un particular sujeto. Para determinar la cantidad eficaz del compuesto a ser administrado en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad que se está tratando, el médico puede evaluar factores tales como los niveles plasmáticos circulantes del compuesto, las toxicidades del compuesto, y/o la progresión de la enfermedad, etc. En general, la dosis equivalente de un compuesto varía desde aproximadamente 1 µg/kg hasta 100 mg/kg para un sujeto típico. Muchos métodos diferentes de administración son conocidos por los expertos en la técnica.

Para la administración, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en un régimen determinado por factores que pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, el perfil farmacocinético del compuesto, los fármacos contraindicados, y los efectos secundarios del compuesto a diferentes concentraciones, aplicados a la masa y salud global del sujeto. La administración se puede llevar a cabo con dosis única o con dosis divididas.

Un ejemplo de un comprimido típico incluye lo siguiente:

EJEMPLO 1 DE FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS

Formulación de Comprimidos	
Ingrediente	cantidad
Un compuesto de la fórmula I	50 mg
Lactosa	80 mg
Almidón de maíz (para la mezcla)	10 mg
Almidón de maíz (para la pasta)	8 mg
Estearato de magnesio (1 %)	2 mg
	150 mg

Los compuestos de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) se puede mezclar con la lactosa y el almidón de maíz (para la mezcla) y amasar hasta un polvo uniforme. El almidón de maíz (para la pasta) se suspende en 6 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Se añade la pasta a la mezcla de polvo, y se granula la mezcla. Los gránulos húmedos se pasan a través de un tamiz duro del No. 8 y se secan a 50 °C. Se lubrica la mezcla con estearato de magnesio al 1 % y se comprime en comprimidos. Los comprimidos se administran a un paciente con la frecuencia de 1 a 4 al día para el tratamiento de un trastorno mediado por la norepinefrina y/o mediado por la serotonina.

MÉTODOS PARA TRATAR LOS TRASTORNOS MEDIADOS POR LA NOREPINEFRINA Y/O MEDIADOS POR LA SEROTONINA

Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, se pueden administrar para tratar a un sujeto que padece un trastorno mediado por la norepinefrina y/o mediado por la serotonina, incluyendo los trastornos del sistema nervioso central, el cual se alivia por la inhibición de los transportadores de la norepinefrina y/o de los transportadores de la serotonina.

Los trastornos mediados por la norepinefrina y/o mediados por la serotonina se pueden tratar de forma profiláctica, aguda, y crónica usando compuestos de la presente invención, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad. Típicamente, el huésped o sujeto en cada uno de estos métodos es un ser humano, aunque también se pueden beneficiar otros mamíferos de la administración de un compuesto de la presente inven-

ción.

En las aplicaciones terapéuticas, los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales y parenterales. El término 'administrar" se refiere al método de poner en contacto un compuesto con un sujeto. Por tanto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por inyección, esto es, intravenosamente, intramuscularmente, intracutáneamente, subcutáneamente, intraduodenalmente, parenteralmente, o intraperitonealmente. También, los compuestos descritos en esta memoria se pueden administrar por inhalación, por ejemplo, intranasalmente. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar transdérmicamente, tópicamente, y por implantación. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se administran oralmente. Los compuestos se pueden administrar también rectalmente, bucalmente, intravaginalmente, ocularmente, o por insuflación.

Los compuestos utilizados en el método farmacéutico de la invención se pueden administrar a la dosis inicial desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el intervalo de dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Las dosis, sin embargo, se pueden variar dependiendo de los requerimientos del sujeto, la gravedad de la enfermedad a ser tratada, y el compuesto a ser empleado. La determinación de la dosis apropiada para una situación particular está dentro de la especialización del médico. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Después, se aumenta la dosis con pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo según las circunstancias. Por conveniencia, la dosis total diaria se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea. El término "tratamiento" incluye la disminución o alivio agudo, crónico o profiláctico de al menos un síntoma o característica asociado con la enfermedad a ser tratada o causado por ella. Por ejemplo, el tratamiento puede incluir la disminución de varios síntomas de una enfermedad, la inhibición de la progresión patológica de una enfermedad, o la erradicación completa de una enfermedad.

La presente invención se refiere también a un método para tratar un trastorno mediado por la norepinefrina y/o mediado por la serotonina, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. Los ejemplos de trastornos mediados por la norepinefrina y/o mediados por la serotonina incluyen fibromialgia, trastornos depresivos mayores de un único episodio o recurrentes, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, des-

pertar temprano por la mañana o retraso psicomotor; depresión atípica (o depresión reactiva) incluyendo aumento del apetito, hipersomnio, agitación psicomotora o irritabilidad, trastorno afectivo estacional y depresión pediátrica; trastornos bipolares o depresión maniaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta; trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD); trastorno de conducta desorganizada; trastornos del comportamiento asociados con retraso mental, trastorno de autismo, y trastorno de conducta; trastornos de ansiedad tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias específicas a animales, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés incluyendo trastorno de estrés post-traumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; trastorno límite de la personalidad; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos de delirio, breves trastornos psicóticos, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos de humor psicóticos tal como el trastorno depresivo mayor grave; trastornos de humor asociados con trastornos psicóticos tales como manía aguda y depresión asociada con trastorno bipolar; trastornos de humor asociados con esquizofrenia; delirio, demencia, y amnesia y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria, pérdida de la función ejecutiva, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, las debidas a la enfermedad de HIV, traumatismos craneales, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debidas a múltiples etiologías; trastornos del movimiento tales como acinesias, discinesias, incluyendo las discinesias paroxísticas familiares, espasmos, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, trastornos de parálisis (por ejemplo, parálisis de Bell, parálisis cerebral, parálisis de nacimiento, parálisis braquial, parálisis extenuante, parálisis isquémica, parálisis bulbar progresiva y otras parálisis), y síndrome acinético rígido; trastornos extra-piramidales del movimiento, tales como los trastornos del movimiento inducidos por medicación, por ejemplo, Parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno neuroléptico, distonía aguda inducida por neurolépticos, akatisia aguda inducida por neurolépticos, discinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor postural inducido por medicación; dependencias químicas y adicciones (por ejemplo, dependencias o adicciones al, alcohol, heroína, cocaína, benzodiazepinas, nicotina, o fenobarbitol) y adicciones de comportamiento tales como la

adicción al juego; y trastornos oculares tales como glaucoma y retinopatía isquémica.

En una realización particular, a los pacientes que padecen fibromialgia se les administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los pacientes que padecen fibromialgia presentan típicamente una historia de dolor difuso, y la presencia de dolor en 11 de 18 puntos después de palpación (véase por ejemplo, Wolfe *et al.* (1990) Arthritis Rheum. 33:160-172). Los pacientes de fibromialgia generalmente presentan anormalidades en la percepción del dolor tanto en la forma de alodinia (dolor por una estimulación inocua) como de hiperalgesia (un aumento de la sensibilidad frente a una estimulación dolorosa).

Los pacientes de fibromialgia presentan típicamente también un intervalo de otros síntomas, incluyendo trastornos del sueño y fatiga. Aunque menos comunes que el dolor, fatiga, y problemas del sueño, se pueden presentar también una variedad de otros síntomas. Estos incluyen dolores de cabeza, rigidez matinal, dificultad de concentración, un problema circulatorio que afecta a los pequeños vasos sanguíneos de la piel (fenómeno de Raynaud), y síndrome del intestino irritable. Como con muchas enfermedades que causan dolor crónico, la ansiedad y depresión son comunes en los pacientes de fibromialgia y pueden empeorar los síntomas. Los síntomas pueden tender a aparecer y desaparecer. Puede haber periodos en los que los síntomas son constantes (llamaradas), que pueden ir seguidos por periodos en que los síntomas desaparecen (remisiones). Algunos pacientes de fibromialgia encuentran que el frío, el tiempo húmedo, el estrés emocional, el exceso de esfuerzo físico, y otros factores exacerban sus síntomas.

Una realización más específica de la presente invención se refiere al método anterior en el que el trastorno o enfermedad que se va a tratar se selecciona entre depresión mayor, depresión de un único episodio, depresión recurrente, depresión inducida por el abuso a niños, depresión posparto, distimia, ciclotimia y trastorno bipolar.

Otra realización más específica de la presente invención se refiere al método anterior en el que el trastorno o enfermedad que se va a tratar se selecciona entre esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una condición médica general, y trastorno esquizofreniforme.

Otra realización más específica de la presente invención se refiere al método anterior en el que el trastorno o enfermedad que se va a tratar se selecciona entre autismo, trastorno de desarrollo difuso, y trastorno de déficit de atención con hiperactividad.

Otra realización más específica de la presente invención se refiere al método anterior en el que el trastorno o enfermedad que se va a tratar se selecciona entre el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, y fobias, incluyendo fobia social, agorafobia, y fobias específicas.

Otra realización más específica de la presente invención se refiere al método anterior en el que el trastorno o enfermedad que se va a tratar se selecciona entre los trastornos de movimiento tales como acinesias, discinesias, incluyendo discinesias paroxísticas familiares, parálisis, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, parálisis (por ejemplo, parálisis de Bell, parálisis cerebral, parálisis de nacimiento, parálisis braquial, parálisis extenuante, parálisis isquémica, parálisis bulbar progresiva y otras parálisis), y síndrome de rigidez acinética; y los trastornos extra-piramidales del movimiento, tales como los trastornos del movimiento inducidos por medicación, por ejemplo, Parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno neuroléptico, distonía aguda inducida por neurolépticos, akatisia aguda inducida por neurolépticos, discinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor postural inducido por medicación.

Otra realización más específica de la presente invención se refiere al método anterior en el que el trastorno o enfermedad que se va a tratar es el dolor. El dolor se refiere tanto al dolor agudo como al dolor crónico. El dolor agudo usualmente es de corta duración y se asocia con la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Son ejemplos el dolor post-cirugía y la alodinia. El dolor crónico se define usualmente como el dolor que persiste de 3 a 6 meses e incluye el dolor somatógeno y el dolor psicógeno. Otro dolor es el nociceptivo.

Ejemplos de los tipos de dolor que se pueden tratar con los compuestos de la fórmula I de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen el dolor que resulta de las lesiones del tejido blando y periférico, tal como traumatismo agudo, dolor asociado con osteoartritis y artritis reumatoide, dolor músculo-esquelético, tal como el dolor que se tiene después de un traumatismo; dolor espinal, dolor dental, síndrome de dolor miofacial, dolor de episiotomía, y el dolor debido a quemaduras; dolor profundo y visceral, tal como dolor cardiaco, dolor muscular, dolor de ojos, dolor orofacial, por ejemplo, odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo, dismenorrea, dolor de parto y dolor asociado con endometriosis; dolor asociado con daños de nervios y raíces nerviosas, tal como el dolor asociado con trastornos de nervios periféricos, por ejemplo, compresión de un nervio y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, tic doloroso, dolor facial atípico, daño de la raíz nerviosa, neuralgia del trigémino, dolor lumbar neuropático, dolor neuropático relacio-

nado con HIV, dolor neuropático relacionado con el cáncer, dolor neuropático diabético, y aracnoiditis; dolor neuropático y no neuropático asociado con carcinoma, denominado a menudo dolor de cáncer; dolor del sistema nervioso central, tal como dolor debido a daños en la médula espinal o tronco encefálico; lumbalgia; ciática; dolor del miembro fantasma, dolor de cabeza, incluyendo migraña y otras cefaleas vasculares, cefalea aguda o crónica por tensión, cefalea en brotes, dolor temperomandibular y dolor del seno maxilar; dolor debido a espondilitis anquilosante y gota; dolor causado por aumento de las contracciones de la vejiga; dolor post-operatorio; dolor de las cicatrices; y dolor crónico no neuropático tal como el dolor asociado con fibromialgia, HIV, osteoartritis y artritis reumatoide, artralgia y mialgia, esguinces, distensiones musculares y traumatismos tales como huesos rotos; y dolor post-quirúrgico.

Otro dolor más es el causado por lesión o infección de los nervios sensoriales periféricos. Éste incluye, pero sin limitarse a ellos, el dolor debido a traumatismo de los nervios periféricos, infección por el virus del herpes, diabetes mellitus, fibromialgia, causalgia, avulsión de plexo, neuroma, amputación de miembros, y vasculitis. El dolor neuropático es causado también por daños nerviosos debidos al alcoholismo crónico, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias vitamínicas. El dolor neuropático incluye, pero sin limitaciones, el dolor causado por lesiones nerviosas tal como, por ejemplo, el dolor que sufren los diabéticos.

Dolor psicógeno es aquel que aparece sin un origen orgánico tal como lumbalgia, dolor facial atípico, y cefalea crónica.

Otros tipos de dolor son: dolor inflamatorio, dolor osteoartrítico, neuralgia del trigémino, dolor de cáncer, neuropatía diabética, síndrome de piernas cansadas, neuralgia herpética y post-herpética aguda, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, gota, miembro fantasma, quemaduras, y otras formas de neuralgia, síndrome de dolor neuropático e idiopático.

Otra realización más específica de la presente invención se refiere al método anterior en el que el trastorno o enfermedad que se va a tratar se selecciona entre delirio, demencia, y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, trastornos de memoria, pérdida de función ejecutiva, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, la debida a enfermedad por HIV, traumatismos craneales, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debida a múltiples etiologías.

Los compuestos de la presente invención pueden ser co-administrados a un su-

jeto. El término "co-administrado" significa la administración de dos o más agentes farmacéuticos o tratamientos (por ejemplo, tratamiento por radiación) diferentes que se administran a un sujeto por asociación en la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. Por tanto, la co-administración incluye la administración al mismo tiempo de una única composición farmacéutica que comprende dos o más agentes farmacéuticos o la administración de dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto, al mismo tiempo o a diferentes tiempos. Por ejemplo, un sujeto al que se administra una primera dosis que comprende un compuesto de la presente invención a las 8 a.m. y después se le administra un segundo agente terapéutico de 1-12 horas más tarde, por ejemplo, a las 6 p.m. del mismo día, ha recibido la co-administración de un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico. Alternativamente, por ejemplo, un sujeto al que se hubiera administrado una dosis única que comprende un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico a las 8 a.m. ha recibido la co-administración de un compuesto de la presente invención y el segundo agente terapéutico.

Los compuestos de la presente invención pueden ser co-administrados también para el tratamiento de la fibromialgia con uno o más agentes útiles para tratar uno o más indicios de fibromialgia seleccionados del grupo que consiste en: agentes anti-inflamatorios no esteroideos (de aquí en adelante los NSAID) tales como piroxicam, loxoprofeno, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, ketorolaco, nimesulida, acetaminofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de la COX-2 tales como CELEBREX® (celecoxib), BEXTRA® (valdecoxib) y etoricoxib: esteroides, cortisona, prednisona, relajantes musculares incluyendo ciclobenzaprina y tizanidina; hidrocodona, dextropropoxifeno, lidocaina, opioides, morfina, fentanilo, tramadol, codeina, paroxetina (PAXIL®), diazepam, femoxetina, carbamazepina, milnacipran (IXEL®), Vestra®, venlafaxina (EFFEXOR®), duloxetina (CYMBALTA®), topisetron (NAVOBAN®), interferón alfa (Veldona), ciclobenzaprina, CPE-215, oxbato de sodio (XYREM®), Celexa™ (citalopram HBr), ZOLOFT® (sertralina HCl), antidepresivos, antidepresivos tricíclicos, amitriptilina, fluoxetina (PROZAC®), topiramato, escitalopram, benzodiazepinas incluyendo diazepam, bromazepam y tetrazepam, mianserina, clomipramina, imipramina, topiramato, y nortriptilina. Los compuestos de la presente invención pueden ser co-administrados también con ligandos alfa-2-delta. Ejemplos de ligandos alfa-2-delta para uso con la presente invención son aquellos compuestos descritos de forma general o específica en la patente de Estados Unidos No. 4.024.175, particularmente

gabapentina (NEURONTIN®), EP641330, particularmente pregabalina (LYRICA®), patente US No. 5563175, WO9733858, WO9733859, WO9931057, WO9931074, WO9729101, WO02085839, particularmente ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, WO9931075, particularmente 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]metilamina, WO9921824, particularmente ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, WO0190052, WO0128978, particularmente ácido (1α,3α,5α)(3-aminometilbiciclo[3,2,0]hept-3-il)acético, EP0641330, WO9817627, WO0076958, particularmente ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, PCT/IB03/00976, particularmente ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, EP1178034, EP1201240, WO9931074, WO03000642, WO0222568, WO0230871, WO0230881, WO02100392, WO02100347, WO0242414, WO0232736 y WO0228881, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, todas las cuales se incorporan aquí como referencia.

Para el tratamiento de la depresión, ansiedad, esquizofrenia o cualquiera de los otros trastornos y enfermedades mencionadas antes en las descripciones de los métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden usar conjuntamente con uno o más de otros agentes antidepresivos o anti-ansiedad. Ejemplos de clases de antidepresivos que se pueden usar en asociación con los compuestos activos de la presente invención incluyen los inhibidores de la recaptación de norepinefrina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRIs), los antagonistas del receptor NK-1, los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOIs), los inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMAs), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs), los antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), los antagonistas del receptor α-adrenérgico, los ligandos alfa-2-delta (A2D) (por ejemplo, NEURONTIN®, y LYRICA®, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (1α,3α,5α)(3-aminometilbiciclo[3,2,0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, etc.)), y los antidepresivos atípicos. Los inhibidores adecuados de la recaptación de norepinefrina incluyen las aminas terciarias tricíclicas y las aminas secundarias tricíclicas. Las aminas terciarias tricíclicas y las aminas secundarias tricíclicas adecuadas incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina,

trimipramina, dotiepina, butriptilina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina y maprotilina. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina adecuados incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, y sertralina. Los ejemplos de inhibidores de la monoaminoxidasa incluyen isocarboxazida, fenelzina, y tranilciclopramina. Los inhibidores reversibles adecuados de la monoaminoxidasa incluyen la moclobemida. Los inhibidores adecuados de la recaptación de serotonina y noradrenalina de uso en la presente invención incluyen venlafaxina y duloxetina. Los antagonistas CRF adecuados incluyen aquellos compuestos descritos en las solicitudes de las patentes internacionales Nos. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 y WO 94/13677. Los antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina. Los antagonistas adecuados del receptor NK-1 incluyen los citados en la publicación de patente mundial WO 01/77100. Los ligandos A2D adecuados incluyen los citados en las publicaciones de patentes mundiales WO 99/21824, WO 01/90052, WO 01/28978, WO 98/17627, WO 00/76958, y WO 03/082807, y específicamente NEURONTIN® y LYRICA®.

Las clases adecuadas de agentes anti-ansiedad que se pueden usar en asociación con los compuestos activos de la presente invención incluyen las benzodiazepinas y los agonistas o antagonistas de la serotonina IA ($5HT_{IA}$), especialmente los agonistas parciales de $5\text{-}HT_{IA}$, y los antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF). Las benzodiazepinas adecuadas incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, y prazepam. Los agonistas o antagonistas adecuados del receptor $5\text{-}HT_{IA}$ incluyen buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona.

Los agentes antipsicóticos adecuados incluyen tanto los antipsicóticos convencionales como los atípicos.

Los antipsicóticos convencionales son antagonistas de los receptores de dopamina (D_2). Los antipsicóticos atípicos también tienen propiedades antagonistas de D_2 pero tienen diferente cinética de unión a estos receptores y actividad en otros receptores, particularmente $5\text{-}HT_{2A}$, $5\text{-}HT_{2C}$ y $5\text{-}HT_{2D}$ (Schmidt B *et al.*, Soc. Neurosci. Abstr. 24:2177, 1998).

La clase de antipsicóticos atípicos incluye clozapina (CLOZARIL®), 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina (US Patent No. 3,539,573); risperidona (RISPERDAL®), 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidin]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona (US Patent No. 4,804,663); olanzapina (ZYPREXA®), 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (US Patent No. 5,229,382); quetiapina (SEROQUEL®), 5-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-

11-il-1-piperazinil)etoxi]etanol (US Patent No. 4,879,288); aripiprazol (ABILIFY®), 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-carbostirilo y 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (US Patent Nos. 4,734,416 y 5,006,528); sertindol, 1-[2-[4-[5-cloro-1-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-1-piperidinil]etil]imidazolidin-2-ona (US Patent No. 4,710,500); amisulprida (US Patent No. 4,410,822); y ziprasidona (GEODON®), hidrocloruro de 5-[2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazin-3-il]etil]-6-cloroindolin-2-ona hidratado (US Patent No. 4,831,031).

EJEMPLOS

Ejemplo 1: hidrocloruro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. A una suspensión de hidrocloruro de 2-fluorofenilhidrazina (40,1 g, 246,7 mmol) en 411 ml de EtOH, se añadió di-isopropiletilamina (47,27 ml, 271,4 mmol) seguido por anhídrido isatoico sólido (40,0 g, 246,7 mmol). La suspensión se calentó a reflujo. Durante el reflujo, todos los sólidos se disolvieron y se continuó el reflujo durante 1,5 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se mantuvo en reposo durante la noche. Se filtró el sólido que precipitó y se lavó con EtOH (etanol). Se concentró el filtrado hasta sequedad y el material restante se recogió en EtOAc (acetato de etilo), se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4. Se concentró la solución en EtOAc y el aceite restante se recogió en una cantidad mínima de éter. La solución etérea se trituró después con heptano. El sólido recogido se reunió con el anterior para dar 34,89 g de la hidrazida. La hidrazida se suspendió en 307 ml de solución de HCl 1 M. Se enfrió la suspensión a 0 °C y se añadió nitrito de sodio (19,62 g, 284,4 mmol) en 100 ml de agua. Después se añadieron 582 ml de EtOH y se mantuvo la suspensión a reflujo durante 2 horas y después se dejó en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión resultante y se lavó con EtOH. Se concentró el filtrado para dar más sólido. Después de reunirlo con el primer lote de sólido, se recristalizó el material en EtOH:i-PrOH (isopropanol) 95:5 para dar 23,45 g de 1-(2-fluoro-fenil)-1H-indazol-3-ol (Intermedio **1**). MS (APCI): 229 (M+1, 100 %).

A una solución de 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de t-butilo (0,94 g, 4,66 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,43 ml, 5,56 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro a 0 °C, se añadió trietilamina (0,71 ml, 5,09 mmol). La solución incolora se convirtió en una suspensión blanca. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió éter (50 ml) a la suspensión blanca y se separaron los precipitados por filtración. Se lavó el residuo dos veces con 10 ml de éter. Los filtrados y lavados reunidos se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso se cromatografió sobre gel de sílice con EtOAc al 50 % en hexano para dar 1,06 g del Intermedio **2** (éster *terc*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico) como un sólido blanco. MS (APCI):

224 (100 %), 180 (32 %).

Se agitó a 100 °C durante 7 horas una mezcla del Intermedio **1** (0,41 g, 1,80 mmol), Intermedio **2** (0,53 g, 1,90 mmol) e hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,099 g, 2,48 mmol) en 13 ml de DMF (dimetilformamida) anhidra. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron solución saturada de NH_4Cl (40 ml) y agua (15 ml) para sofocar la reacción. La mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de éter. Los extractos reunidos se secaron sobre $MgSO_4$ y después se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso se cromatografió sobre gel de sílice con EtOAc al 20 % en hexano para dar 0,52 g del Intermedio **3** (éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-iloxi]piperidin-1-carboxílico) como un aceite de color amarillo pálido. MS (APCI): 412 (M+1, 62 %), 356 (46 %), 312 (100 %).

A una solución de Intermedio **3** (0,52 g, 1,26 mmol) en 4 ml de EtOAc a temperatura ambiente se añadieron 4 ml de una solución 4 M de HCl en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotatorio. Se añadió EtOAc (30 ml) para disolver el residuo oleoso. Se concentró de nuevo la solución en un evaporador rotatorio para separar las últimas trazas de dioxano. Se añadió metanol (3 ml) para redisolver el residuo oleoso. Se añadió éter (30 ml) lentamente a la solución. Se concentró la solución turbia en un evaporador rotatorio para dar un material sólido. Se trituró el sólido con 5 ml de EtOAc en éter 1:1 durante 15 minutos. Se añadieron 20 ml adicionales de éter y se recogieron los precipitados por filtración. Después de lavar dos veces con 5 ml de éter, se secó el sólido a 95 °C bajo vacío durante la noche para dar 0,36 g del producto del epígrafe como un polvo blanco.

Ejemplo 2: maleato de (S)-(+)-1-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol. Se preparó (S)-3-hidroximetilmorfolina según el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.* **1998,** 41, 1934-1942, Se preparó el Intermedio **5** (éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-hidroximetilmorfolin-4-carboxílico) en condiciones estándar (NaOH, dicarbonato de di-*terc*-butilo, H_2O/THF, 0 °C). Punto de fusión (MP)=67-68 °C.

Se preparó el Intermedio **6** (éster *terc*-butílico del ácido 2-metanosulfoniloximetilmorfolin-4-carboxílico) según el procedimiento descrito antes para la preparación del Intermedio **2** usando el Intermedio **5** como el material de partida. $[\alpha]_D^{24}$ = +18,4° ($CHCl_3$, c=8,9), MS (APCI): 240 (95 %), 196 (100 %).

Se preparó el Intermedio **7** (éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-iloximetil]morfolin-4-carboxílico) según el procedimiento descrito antes para la preparación del Intermedio **3** usando el Intermedio **6** como el material de partida y se agitó a 100 °C durante 3,5 horas. $[\alpha]_D^{24}$ = +16,0° ($CHCl_3$, c=5,0), MS (APCI): 410 (M+H,

80 %), 310 (100 %).

A una solución del Intermedio **7** (0,86 g, 2,00 mmol) en 6 ml de EtOAc, se añadieron 6 ml de una solución 4 M de HCl en dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotatorio. Se cargó el residuo sobre una columna Varian Mega Bond Elut SCX prelavada con una solución de HOAc al 5 % en MeOH. Se lavó la columna cuatro veces con 50 ml de MeOH para separar el HCl. Se eluyó la amina con solución de NH_3 1 N en MeOH (3x40 ml) para dar 0,52 g de la base libre como un aceite incoloro. Se disolvió después el aceite en 75 ml de éter. Se añadió lentamente una solución de ácido maleico (0,187 g, 1,61 mmol) en 2 ml de MeOH a la solución de la amina a temperatura ambiente. Se formó un precipitado blanco y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se recogió el sólido blanco por filtración. Se lavó dos veces con 10 ml de éter y después se secó en vacío durante la noche a 100 °C para dar 0,661 g del producto del epígrafe como un polvo blanco.

Ejemplo 3: maleato de (S)-(+)-1-(2,4-difluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol. A una suspensión de hidrocloruro de 2,4-difluorofenil-hidrazina (15,2 g) en 140 ml de EtOH a temperatura ambiente, se añadieron 15,64 ml de diisopropiletilamina. Se agitó la mezcla durante 20 minutos hasta que se disolvió casi toda y después se añadió anhídrido isatoico (14,0 g). Se calentó la mezcla a reflujo, en cuyo punto se formó una solución. Después de 1,5 horas, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante la noche. El sólido que precipitó, se separó por filtración, se lavó con EtOH, y se secó para dar 9,36 g (44 % de rendimiento) de la N'-(2,4-difluorofenil)hidrazida del ácido 2-aminobenzoico (Intermedio **17**): MS (APCI): (M+1)=264, (M-1)=262.

Se agitó el Intermedio **17** (9,80 g, 37,3 mmol) en 82 ml de HCl 1 M (acuoso), se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente con una pipeta una solución de nitrito de sodio (5,1 g, 74 mmol) en 18 ml de agua. Se formó una suspensión espesa. Se añadieron 106 ml de EtOH y la reacción se calentó a reflujo. Se formó una espuma espesa que no se agitó. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de EtOH:H_2O 1:1, se reanudó una agitación fuerte, y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente durante la noche, se separó el precipitado por filtración, se lavó con H_2O y se secó en el embudo Buchner para dar 7,55 g de un sólido pastoso coloreado, 1-(2,4-difluorofenil)-1H-indazol-3-ol (Intermedio **18**) como el producto: MS (APCI): (M+1)=247.

El Intermedio **19** (éster *terc*-butílico del ácido 2-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-indazol-3-iloximetil]morfolin-4-carboxílico) se preparó según el procedimiento descrito antes

para la preparación del Intermedio **3** usando el Intermedio **6** y el Intermedio **18** como los materiales de partida y se agitó a 100 °C durante 3 horas. $[\alpha]_D^{24}$ = +19,4° ($CHCl_3$, c=5,4), MS (APCI): 446 (M+H, 100 %), 346 (90 %).

El producto del epígrafe se preparó a partir del Intermedio **19** según el procedimiento descrito antes para la preparación del ejemplo 2.

Los ejemplos 4-13 se sintetizaron de modo similar al descrito para el ejemplo 1.

Ejemplo 14: hidrocloruro de (R)-1-fenil-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol. A una suspensión de anhídrido isatoico (50,0 g, 308,3 mmol) en 514 ml de EtOH, se añadió fenilhidrazina (30,33 ml, 308,3 mmol) y se calentó a reflujo la suspensión. Durante el reflujo, todos los sólidos se disolvieron y se continuó el reflujo durante 1,5 horas. Se dejó enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente y se mantuvo en reposo durante la noche. Se separó por filtración el sólido que precipitó y se lavó con EtOH para dar 46,55 g (66 % de rendimiento) de un sólido blanco como la hidrazida deseada. La hidrazida (46,55 g, 204,8 mmol) se suspendió en 442,3 ml de solución de HCl 1 M. Se enfrió la suspensión a 0 °C y se añadió nitrito de sodio (28,26 g, 409,6 mmol) en 100 ml agua. Después se añadieron 582 ml de EtOH y la suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante la noche. La suspensión resultante se filtró para dar 15 g de un sólido amarillo. Se redujo el volumen del filtrado y se recogió más sólido. Se reunieron los sólidos y se recristalizaron en EtOH:iPrOH 95:5 para obtener 26,50 g (61 %) de un sólido de color amarillo pálido como el Intermedio **28** (1-fenil-1H-indazol-3-ol): MP=209-211 °C.

Se preparó el Intermedio **29** (éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-(1-fenil-1H-indazol-3-iloximetil)pirrolidin-1-carboxílico) siguiendo el procedimiento descrito antes para la preparación del Intermedio **3** usando el Intermedio **28** (0,250 g, 1,19 mmol) y el éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-metanosulfoniloximetilpirrolidin-1-carboxílico (0,370 g, 1,30 mmol, preparado según *J. Med. Chem.* **1999,** 42, 677) como los materiales de partida y 1,70 mmol de NaH al 95 %, calentando a 100 °C durante 18 horas, añadiendo después 1,70 mmol de NaH al 60 % y calentando a 100 °C durante 20 horas. Se cromatografió el residuo oleoso sobre gel de sílice con acetona al 10 % en hexano para dar 0,275 g del Intermedio **29** como un aceite límpido. MS (M+1)=394, 294 (M-BOC).

El Intermedio **29** (0,275 g, 0,699 mmol) se disolvió en 2,3 ml de EtOAc y se añadieron 2,3 ml de HCl (4 M en dioxano) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se evaporó el disolvente. Se trató el residuo con ~30 ml de EtOAc y después se concentró. Se repitió esta operación para eliminar todo el dioxano y HCl. El sólido blanco resultante se trituró con ~20 ml de EtOAc:éter 1:2, se filtró, se lavó dos

veces con 5 ml de éter y se secó en una estufa de vacío a 60 °C durante la noche para obtener el producto del epígrafe como un polvo ocre claro (0,192 g, 83 % de rendimiento).

Los ejemplos 15-26 se sintetizaron de modo similar al descrito para el ejemplo 14.

Ejemplo 27: hidrocloruro de 1-(2,5-difluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. Se preparó el Intermedio **33** (1-(2,5-difluorofenil)-1H-indazol-3-ol) según el procedimiento anterior para la preparación del Intermedio **28** usando 2,5-difluorofenilhidrazina (15,1 g, 105 mmol) y anhídrido isatoico (17,0 g, 101 mmol) como materiales de partida y calentando la reacción a reflujo durante 3,5 horas. Se aisló la hidrazida como un sólido coloreado ligeramente arenoso (15,6 g, 59 % de rendimiento): MS (AP-CI): (M+1)=264, (M-1)=262. Siguiendo el mismo procedimiento, la hidrazida (15,6 g, 59,3 mmol) se convirtió en el Intermedio **33** (12,89 g, 88 % de rendimiento) como un sólido pastoso coloreado: MS (APCI): (M+1)=247, (M-1)=245.

A una solución del Intermedio **33** (0,300 g, 1,22 mmol) en 12 ml de DMF se añadieron 0,600 g (1,80 mmol) de carbonato de cesio seguido por el Intermedio **2** (0,370 g, 1,30 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 24 h, y después se enfrió a la temperatura ambiente. Se sofocó la reacción con NH_4Cl saturado y algo de H_2O extra y después se extrajo 3 veces con Et_2O. Los extractos se lavaron una vez con H_2O, después una vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron hasta 0,515 g de aceite amarillo. Se purificó el producto por cromatografía rápida (EtOAc al 5-10 % en hexano, 90 g de sílice) para aislar el Intermedio **34** (éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(2,5-difluorofenil)-1H-indazol-3-iloxi]piperidin-1-carboxílico) como un aceite amarillo (0,340 g, 65 % de rendimiento): MS (M+1)=430 (menor), 330 (M-BOC).

El Intermedio **34** (0,334 g, 0,778 mmol) se trató con HCl en dioxano/EtOAc según el procedimiento seguido para el Intermedio **30**, con agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después del tratamiento usual, se trituró el sólido con 20 ml de EtOAc:éter 1:1, se filtró, se lavó dos veces con 5 ml de éter y se secó en una estufa de vacío a 60 °C para obtener el producto del epígrafe como un polvo blanco (0,240 g, 84 % de rendimiento): MS (APCI): (M+1)=330.

Los ejemplos 28-40 se sintetizaron de modo similar al descrito para el ejemplo 27.

Ejemplo 41: hidrocloruro de 1-(4-clorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. Se suspendió hidrocloruro de clorofenilhidrazina (2,105 g, 14,76 mmol) en EtOH (25 ml), se trató con di-isopropiletilamina (2,253 ml, 12,93 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió anhídrido isatoico (1,918 g, 11,76 mmol) y se calentó la mezcla a re-

flujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El material se concentró a sequedad y el residuo resultante se sometió a reparto entre EtOAc (~25 ml) y NaCl saturado al 50 % (3 x 30 ml). La capa orgánica (que contiene también una pequeña cantidad de emulsión que no se pudo eliminar con las 3 extracciones) se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró hasta un sólido naranja. Se trituró el material con EtOAc, se filtró y se lavó con EtOAc adicional. Se concentró el filtrado a sequedad y se trató con DCM (diclorometano). Se agitó la mezcla durante la noche. Se filtró la mezcla, se lavó con DCM y se secó el sólido para proporcionar 1,538 g (50 %) de la N'-(4-clorofenil)hidrazida del ácido 2-aminobenzoico (Intermedio **40**) como un sólido de color malva. MS (APCI): (M+1)=262,1, (M-1)=260,0.

Se suspendió el Intermedio **40** (1,538 g, 5,877 mmol) en HCl 1 M (12 ml), se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de nitrito de sodio (811 mg, 11,75 mmol) en agua (5 ml). Se agitó la mezcla durante 10 minutos a 0 °C, se diluyó con EtOH/H_2O 1:1 (25 ml), se calentó a reflujo durante 3 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 hora. Se filtró la mezcla y se lavó con agua. Se trató el sólido aislado con Et_2O y EtOAc, seguido por NaOH 1 N. Quedó una gran cantidad de sólido sin disolver. Se vertió la mezcla en un embudo de separación y se dejó separar. Todo el sólido estaba repartido en la capa orgánica, de forma que la capa acuosa se drenó (denominada capa acuosa 1). La capa orgánica se trató después con NaOH 1 N adicional. El sólido se repartió después en la capa acuosa y ésta se drenó también (con sólido – denominada capa acuosa 2). Ambas capas acuosas se trataron con HCl concentrado hasta que fueron aproximadamente neutras. La capa acuosa 1 formó un sólido fino que se filtró, se lavó con agua y se secó. Se secó el sólido en una estufa de vacío a 50 °C durante 2 días para obtener 141 mg (9,8 %) de 1-(4-clorofenil)-1H-indazol-3-ol (Intermedio **41**) como un sólido ocre. Sin embargo, la capa acuosa 2, formó grandes grumos de sólidos parecidos a una emulsión. Se dejó este material en reposo a temperatura ambiente durante 2 días, después se agitó vigorosamente hasta que se rompieron todos los grumos. Se añadió después acetato de etilo, se alcalinizó la mezcla con NaOH 1 N, y el sólido se filtró y se lavó con EtOAc. Se secó el sólido en una estufa de vacío a 50 °C durante tres días para obtener 522 mg (36 %) del Intermedio **41** como un sólido blanco. MS (APCI): (M+1)=245,1, (M-1)=243,0.

El Intermedio **41** (300 mg, 1,226 mmol) se combinó con DMF seca (10 ml), se trató con resina PS-BEMP (2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno), (1,115 g) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente gota a gota una solución del Intermedio **2** (377 mg, 1,349 mmol) en DMF

seca (5 ml), y se calentó la mezcla a 70 °C durante la noche. Se filtró la mezcla para separar la resina, y se lavó la resina con DMF caliente. Se concentró el filtrado en vacío. Se cromatografió el material crudo sobre 20 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 8 % en hexano. Se reunieron las fracciones apropiadas y se concentraron para obtener 212 mg (40 %) de éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(4-clorofenil)-1H-indazol-3-iloxi]piperidin-1-carboxílico (Intermedio **42**) como un cristal incoloro. MS (APCI): (M-1)=426,2.

El Intermedio **42** (212 mg, 0,495 mmol) se disolvió en EtOAc (2 ml), se trató con HCl 4 M en dioxano (1,61 ml, 6,44 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla en vacío, se trató con EtOAc y se concentró de nuevo. Se repitió este procedimiento 5 veces. El sólido blanco resultante se trituró con Et_2O, se filtró, se lavó con Et_2O y se secó en una estufa de vacío a 50 °C para obtener 155 mg (86 %) del producto del epígrafe - hidrocloruro de 1-(4-clorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol como un sólido blanco.

Los ejemplos 42-43 se sintetizaron de manera similar a la descrita para el ejemplo 41, excepto que la di-isopropiletilamina fue reemplazada con trietilamina y el etanol fue reemplazado con tetrahidrofurano (THF).

Ejemplo 44: maleato de (S)-(-)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1-piridin-2-il-1H-indazol. Se mantuvo a reflujo durante 17 horas una mezcla de anhídrido isatoico (3,51 g, 2,15 mmol) y 2-hidrazinpiridina (2,40 g, 2,20 mmol) en 35 ml de EtOH. Después de mantener a reflujo durante 15 minutos, la suspensión se convirtió en una solución de color pardo y se observó desprendimiento de gas. Al final del periodo de 17 horas, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró la solución de color pardo en un evaporador rotatorio. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con EtOAc al 65 % en hexano. Se recogieron las fracciones que contienen el producto y se concentraron. Se trituró el sólido con éter (100 ml) durante 15 minutos y se recogió por filtración. Se secó al aire para dar 2,68 g de la N'-piridin-2-il-hidrazida del ácido 2-aminobenzoico (Intermedio **9**) como un sólido blanco. MS (APCI): 229 (M+1, 100 %).

A una solución del Intermedio **9** (1,38 g, 6,04 mmol) en 21 ml de solución 1 M de HCl a 0 °C se añadió una solución de nitrito de sodio (0,90 g, 1,31 mmol) en 5 ml de agua. Se obtuvo un precipitado blanco con la adición de la solución de nitrito de sodio. Se añadió entonces EtOH (30 ml) y se mantuvo la mezcla a reflujo durante 2 horas. La suspensión blanca se convirtió en una solución amarilla durante el reflujo. Después de 2 horas, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. La solución de color naranja se convirtió en una suspensión de color naranja. Se concentró la mezcla en un evaporador rotatorio. Se disolvió el residuo sólido en una mezcla de EtOAc (70 ml), THF (30 ml),

solución saturada de $NaHCO_3$ (80 ml) y agua (40 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se recogió la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa dos veces con 70 ml de EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar 1,05 g de 1-piridin-2-il-1H-indazol-3-ol (Intermedio **10**) como un sólido de color amarillo pálido. MS (APCI): 212 (M+1, 100 %).

El Intermedio **11** (éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-metanosulfoniloxi-metilpiperidin-1-carboxílico) se preparó según el procedimiento descrito antes para la preparación del Intermedio **2** usando (S)-3-hidroximetil-1-N-Boc-piperidina (Astatech) como el material de partida. (Boc = *terc*-butiloxicarbonilo). $[\alpha]_D^{24}$= +18,8° ($CHCl_3$, c=4,9), MS (APCI): 238 (100 %), 194 (73 %).

El Intermedio **12** (éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-(1-piridin-2-il-1H-indazol-3-iloximetil)piperidin-1-carboxílico) se preparó según el procedimiento descrito antes para la preparación del Intermedio **3** usando el Intermedio **11** y el Intermedio **10** como los materiales de partida y se agitó a 100 °C durante 1,5 horas. $[(\alpha]_D^{24}$= +21,8° ($CHCl_3$, c=5,5), MS (APCI): 409 (M+H, 100 %), 309 (100 %).

El producto del epígrafe se preparó a partir del Intermedio **12** según el procedimiento descrito antes para la preparación del ejemplo 2.

Ejemplo 45: maleato de (S)-(-)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol. A una solución de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (15,34 g, 98,86 mmol) y carbonato de sodio (10,66 g, 100,6 mmol) en 260 ml de agua a temperatura ambiente, se añadió una solución 1,93 M de fosgeno en tolueno (63 ml, 121,6 mmol) lentamente con agitación vigorosa. Durante la adición se formó un precipitado amarillo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos una vez que se hubo completado la adición de fosgeno. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó cuatro veces con 100 ml de agua. Se secó el sólido al aire durante 30 minutos, después se lavó con una mezcla 1:1 de éter en hexano (3x40 ml). Se secó de nuevo el sólido al aire para dar 17,36 g del Intermedio **21** (6-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ ppm 7,16 (dd, J=8,78, 3,90 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J-8,66, 3,29 Hz, 1 H) 7,66 (m, 1 H) 11,75 (s, 1 H).

Se mantuvo a reflujo durante 4 horas una mezcla del Intermedio **21** (8,42 g, 46,48 mmol) y 2-fluorofenilhidrazina (6,00 g, 47,57 mmol) en 100 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se convirtió gradualmente de una suspensión amarilla a una solución de color naranja. Al final del periodo de 4 horas, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró la mezcla en un evaporador rotatorio. Se trituró el residuo con una mezcla 1:1 de éter en hexano (2x15 ml) durante 15 minutos y se recogió el sólido por filtración. Se secó al aire para dar 7,62 g del Intermedio **22**, (N'-(2-

fluorofenil)hidrazida del ácido 2-amino-5-fluorobenzoico) como un sólido blanco. MS (APCI): 264 (M+1, 100 %).

A una suspensión del Intermedio **22** (7,61 g, 28,92 mmol) en 65 ml de una solución 1 M de HCl a 0 °C se añadió una solución de nitrito de sodio (4,20 g, 60,93 mmol) en 17 ml de agua. Se añadió entonces EtOH (95 ml) y se mantuvo la suspensión a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se concentró en un evaporador rotatorio. Se añadieron solución saturada de NaCl (40 ml), agua (30 ml), EtOAc (150 ml) y THF (100 ml) para disolver el material sólido. Se recogió la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$ y después se concentraron en un evaporador rotatorio. Se trituró el residuo con éter (40 ml) y se recogió el sólido por filtración. Se lavó de nuevo el sólido con una mezcla 1:1 de éter en hexano (2x10 ml) y se secó al aire para dar 5,66 g del Intermedio **23** (5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-ol) como un polvo casi blanco. MS (APCI): 247 (M+1, 100 %), 248 (27 %).

El Intermedio **24** (éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-iloximetil]piperidin-1-carboxílico) se preparó según el procedimiento descrito antes para la preparación del Intermedio **3** usando el Intermedio **11** y el Intermedio **23** como los materiales de partida y se agitó a 100 °C durante 4 horas.

El producto del epígrafe se preparó a partir del Intermedio **24** según el procedimiento descrito antes para la preparación del ejemplo 2.

Ejemplo 46: maleato de (S)-(+)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol. El Intermedio **26** (éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[5-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-1H-indazol-3-iloximetil]morfolin-4-carboxílico) se preparó según el procedimiento descrito antes para la preparación del Intermedio **3** usando el Intermedio **6** y el Intermedio **23** como los materiales de partida y se agitó a 100 °C durante 3 horas. $[\alpha]_D^{24}$ = +18,2° ($CHCl_3$, c=5,1), MS (APCI): 446 (M+H, 86 %), 447 (22 %), 390 (21 %), 346 (100 %), 347 (20 %).

El producto del epígrafe se preparó a partir del Intermedio **26** según el procedimiento descrito antes para la preparación del ejemplo 2.

Los ejemplos 47-49 se sintetizaron de modo similar al descrito para el ejemplo 45.

El ejemplo 50 se sintetizó de modo similar al descrito para el ejemplo 45, excepto que se usó CDI (1,1'-carbonildiimidazol) en lugar de fosgeno.

Ejemplo 51: hidrocloruro de 5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. Se disolvió el Intermedio **23** (1,00 g, 4,10 mmol) en 41 ml de CH_3CN y 10 ml de DMF. A la solución a 50 °C se añadieron 2,0 g de carbonato de cesio (6,10

mmol). Después de 10 minutos, se añadió el Intermedio **2** (1,14 g, 4,06 mmol) y se calentó la mezcla a 80 °C. Después de 22 horas, se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se sofocó con NH_4Cl saturado y algo de H_2O extra y después se extrajo tres veces con Et_2O. Los extractos se lavaron una vez con H_2O, después una vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron hasta 2,61 g de un aceite amarillo. Se purificó el producto crudo por cromatografía rápida (1x EtOAc al 10-20 % en hexano, 1x EtOAc al 10 % en hexano) para aislar el Intermedio **31** (éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-iloxi]piperidin-1-carboxílico) como un aceite amarillo (1,13 g, 65 %): MS (APCI): (M+1)=430, 330 (M-BOC).

El Intermedio **31** (1,13 g, 2,63 mmol) se trató con HCl en dioxano/EtOAc según el procedimiento seguido para el Intermedio 14, con agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después del tratamiento usual, se trituró el sólido con 40 ml de Et_2O, se filtró, y se lavó con 2 porciones más de Et_2O para dar el producto del epígrafe como un sólido blanco (0,721 g, 75 % de rendimiento): MS(M+1)=330.

Los ejemplos 56-57 se sintetizaron de modo similar al descrito para el ejemplo 51.

Ejemplo 52: hidrocloruro de 5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(1-metilpiperidin-3-ilmetoxi)-1H- indazol. A una solución a temperatura ambiente de éster 1-*terc*-butílico del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico (5,00 g, 21,81 mmol) en MeOH al 20 % en tolueno (100 ml) se añadieron 14,18 ml de (trimetilsilil)diazometano (2,0 M, 28,35 mmol) gota a gota y se hizo seguimiento de la reacción por TLC hasta que se completó y después se concentró a presión reducida para obtener 4,44 g (83,7 %) de éster 1-*terc*-butílico-éster 3-metílico del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico (Intermedio **53**). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,4 (s, 9 H), 1,6 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 1,6 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 2,0 (m, 1 H), 2,4 (m, 1 H), 2,8 (m, 1 H), 3,0 (s, 1 H), 3,7 (s, 3 H), 3,9 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,1 (s, 1 H).

A una solución a -78 °C en agitación del Intermedio **53** (2,22 g, 9,13 mmol) en THF seco (30 ml) se añadió NaHMDS (hexametildisilazano de sodio) (1,0 M en THF, 10,03 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción a esta temperatura durante 30 minutos y después se añadió yodometano (0,682 ml, 10,95 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche con buena agitación. Se enfrió la reacción y después se sofocó con NH_4Cl saturado. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa tres veces con 20 ml de EtOAc y se reunieron los extractos orgánicos. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el aceite por cromatografía sobre sílice usando hexano/EtOAc (0->15 %) para obtener 2,25 g (95,8 %) de éster 1-*terc*-butílico-éster 3-metílico del ácido 3-

metilpiperidin-1,3-dicarboxílico (Intermedio **54**). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,0 (s, 3 H), 1,3 (s, 9 H), 1,4 (m, 2 H), 1,9 (m, 2 H), 3,0 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 3,5 (s, 3 H), 3,7 (d, J=13,4 Hz, 1 H).

A una solución a 0 °C en agitación del Intermedio **54** (1,17 g, 4,56 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió $LiAlH_4$ (1,0 M en THF, 9,11 ml, 9,11 mmol) gota a gota y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. Una vez completada como se indica por TLC, se sofocó cuidadosamente la reacción con NH_4Cl saturado y se añadió EtOAc. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 15 ml) y se reunieron los extractos orgánicos. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 0,844 g (42,1 %) de éster *terc*-butílico del ácido 3-hidroximetil-3-metilpiperidin-1-carboxílico (Intermedio **55**). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,9 (s, 3 H), 1,3 (m, 2 H), 1,5 (s, 9 H), 1,5 (m, 3 H), 2,9 (s, 1 H), 3,1 (s, 1 H), 3,5 (d, J=11,5 Hz, 1 H), 3,8 (m, 2 H).

A una solución en agitación a 0°C del Intermedio **55** (0,844 g, 3,68 mmol) en CH_2Cl_2 seco (25 ml) se añadió Et_3N (0,513 ml, 3,682 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,285 ml, 3,682 mmol) y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante la noche con buena agitación. Se verificó por TLC cuándo era completa la reacción, y se añadió Et_2O (100 ml). Se filtró la mezcla y la torta del filtro se lavó con Et_2O adicional. Después se concentró el filtrado a presión reducida. Se cromatografió el residuo con hexano/EtOAc (0->25%) para obtener 1,05 g (93,1%) de éster *terc*-butílico del ácido 3-metanosulfonilmetil-3-metilpiperidin-1-carboxílico (Intermedio **56**). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,0 (s, 3 H), 1,4 (m, 1 H), 1,4 (s, 9 H), 1,6 (m, 3 H), 3,0 (s, 3 H), 3,2 (s, 1 H), 3,5 (s, 2 H), 4,0 (d, J=2,4 Hz, 2 H).

Al Intermedio **23** (0,300 g, 1,22 mmol) en DMF seca (10 ml) se añadió Cs_2CO_3 (0,596 g, 1,83 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió el Intermedio **56** (0,412 g, 1,34 mmol) y se calentó la reacción a 80 °C durante la noche con buena agitación. Se verificó por HPLC que la reacción no era completa (81 % de conversión), sin embargo, se retiró el calor y se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente. Se sofocó la reacción con NH_4Cl saturado seguido por la adición de una pequeña cantidad de H_2O y después se vertió sobre Et_2O. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Se reunieron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el aceite por cromatografía sobre sílice usando hexano/EtOAc (0->10 %) para obtener 0,127 g (22,8 %) de éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-iloximetil-3-metilpiperidin-1-carboxílico (Intermedio **57**). MS (APCI): (M+1)=458. ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ ppm 1,1 (s, 3 H), 1,4 (s, 9 H), 1,5 (m, 1 H) 1,6 (m, 2 H), 1,7 (m, 1 H), 3,3 (s, 1 H), 3,5 (m, 3 H), 4,2 (d, J=30,0 Hz, 2 H), 7,2 (m, 2 H), 7,3 (s, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,6 (m, 1 H).

A una solución en agitación a temperatura ambiente del Intermedio **57** (0,127 g, 0,278 mmol) en EtOAc (0,925 ml) se añadieron 0,902 ml de una solución 4,0 M de HCl en dioxano. Se dejó que la reacción se agitara durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completa como se indica por HPLC, se concentró la reacción a presión reducida. Se añadió EtOAc al sólido y después se concentró a presión reducida. Se repitió este procedimiento cinco veces. Se trituró el sólido con EtOAc/Et_2O (2:1), se filtró el sólido y después se lavó con Et_2O (2 x 15 ml). Se puso el sólido en una estufa de secado a presión reducida para obtener 0,089 g (81,7 %) del producto del epígrafe.

Ejemplo 53: hidrocloruro de 1-(2-fluorofenil)-3-(3-metilpiperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol. El producto del epígrafe se sintetizó de la misma manera que el ejemplo 52 a partir del Intermedio **1** para obtener 0,121 g (76,1 %) de producto.

Ejemplo 54: hidrocloruro de 5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(4-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-1H-indazol. El compuesto se sintetizó de la misma manera que el ejemplo 52 a partir de 5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-ol (Intermedio **23**) y éster *terc*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloximetil-4-metilpiperidin-1-carboxílico, sintetizado a partir del éster mono-*terc*-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico de la misma manera que el Intermedio **56**, para obtener 0,068 g (50,3 %) del producto del epígrafe.

Ejemplo 55: maleato de (R)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol. Se preparó éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-iloximetil]piperidin-1-carboxílico según el procedimiento seguido para el Intermedio **57** a partir del Intermedio **23** (0,500 g, 2,03 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-metanosulfoniloximetilpiperidin-1-carboxílico (0,655 g, 2,23 mmol). Una solución en agitación a temperatura ambiente de carbamato en EtOAc (5,43 ml) se trató con 5,30 ml de una solución 4,0 M de HCl en dioxano. Se dejó que la reacción se agitara durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, se trituró con EtOAc y de nuevo se concentró a presión reducida. Se repitió este procedimiento tres veces. Se intentó la recristalización de la espuma en hexano/EtOAc y acetona/hexano sin resultado satisfactorio. Se formó la base libre añadiendo la resina de cambio iónico Dowex 550A (OH) a una solución en agitación de la sal en MeOH (10 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos, se filtró y se lavaron las perlas tres veces con 20 de metanol. Se concentró la fase orgánica a presión reducida para obtener 0,3628 g de la base libre como un aceite amarillo. A una solución en agitación del aceite en EtOAc (10 ml) se añadió ácido maleico (0,111 g, 1,0 equivalentes).

143
~~145~~

Precipitó un sólido y la mezcla se concentró a presión reducida. Se trituró el sólido con hexano/Et_2O, se filtró y se lavó con Et_2O. El sólido blanco se secó en la estufa a presión reducida a 80 °C durante la noche para obtener 0,390 g (69,6 %) de la sal maleato del epígrafe.

Ejemplo 58: hidrocloruro de 5-cloro-1-(2,5-difluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. Una solución de ácido 2-amino-5-clorobenzoico (3,0 g, 17,0 mmol) e hidrocloruro de (2,5-difluorofenil)hidrazina (3,2 g, 17,5 mmol) en THF (tetrahidrofurano) seco (20 ml) se trató con HOBT (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol) (5,4 g, 35,0 mmol). La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente –12 °C. Se añadió N-Me-morfolina (3,7 g, 36,7 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de añadir EDAC-HCl (hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida) (3,4 g, 17,5 mmol). La mezcla se agitó a -12 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se sometió a reparto entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó cuatro veces con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró en vacío. El sólido resultante se trituró con éter, se filtró y se secó en la estufa de vacío durante la noche a 70 °C y 15 mm de Hg para proporcionar el Intermedio **36** (N'-(2,5-difluorofenil)hidrazida del ácido 2-amino-5-clorobenzoico) (4,0 g, 77 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro: MS (APCI): (M+1)=298,0

A una solución a 0 °C del Intermedio **36** (3,9 g, 13,0 mmol) en HCl 1 M (35 ml) se añadió lentamente una solución de $NaNO_2$ en 10 ml de agua. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos antes de diluir con EtOH/H_2O 1:1 (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en agitación 1 hora. Se separó el sólido por filtración, se lavó dos veces con 20 ml de agua, y se secó en la estufa de vacío durante la noche a 70 °C (15 mm de Hg) para obtener el Intermedio **37** (5-cloro-1-(2,5-difluorofenil)-1H-indazol-3-ol) (3,7 g, 95 % de rendimiento) como un sólido de color pardo: MS (APCI): (M+1)=281,0.

El Intermedio **38** se preparó según el procedimiento del Intermedio **34** descrito antes usando el Intermedio **37** (0,5 g, 1,8 mmol), y el Intermedio **2** como materiales de partida para obtener el producto deseado, Intermedio **38** (éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-cloro-1-(2,5-difluorofenil)-1H-indazol-3-iloxi]piperidin-1-carboxílico) (0,48 g, 58 % de rendimiento): MS (APCI): (M+1)=464,0.

El Intermedio **39** se preparó según el procedimiento del ejemplo 14 descrito antes usando el Intermedio **38** (0,45 g, 0,97 mmol), como el material de partida para obtener el producto del epígrafe deseado, hidrocloruro de 5-cloro-3-ciclohexiloxi-1-(2,5-difluorofenil)-1H-indazol (0,35 g, 90 % de rendimiento).

144
146

Los ejemplos 59-95 se sintetizaron de manera similar a la descrita para el ejemplo 58 usando el apropiado ácido 2-aminobenzoico. Los ejemplos 96-97 se sintetizaron de manera similar a la descrita para el ejemplo 58, excepto que se usó CH_3CN/DMF en lugar de DMF en la reacción del indazol-3-ol con Cs_2CO_3. El ejemplo 98 se sintetizó de manera similar a la descrita para el ejemplo 58, excepto que el Cs_2CO_3 fue reemplazado por NaH. El ejemplo 99 se sintetizó de manera similar a la descrita para el ejemplo 58, excepto que se usó piridilhidrazina en lugar de fenilhidrazina.

Ejemplo 100: hidrocloruro de 4-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. El ácido 2-amino-6-fluorobenzoico (2,00 g, 12,89 mmol) se combinó con hidrocloruro de 2-fluorofenilhidrazina (2,096 g, 12,89 mmol) y HOBt (3,949 g, 25,79 mmol) en THF seco (75 ml) y se enfrió aproximadamente a -12 °C. Se añadió N-metilmorfolina (2,835 ml, 25,79 mmol), se agitó la mezcla durante 5 minutos y después se añadió hidrocloruro de EDC (2,66 g, 13,88 mmol). Se mantuvo la mezcla a una temperatura entre -14 y -10 °C durante 1 hora, después se dejó que se calentara lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se enfrió la mezcla a 0 °C, después se filtró a través de CELITE® (tierra de diatomeas). Se diluyó el filtrado con EtOAc, se trató con $NaHCO_3$ saturado y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó dos veces con $NaHCO_3$ saturado al 50 % y después se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El sólido resultante se trituró con diclorometano, se filtró, se lavó con una cantidad muy pequeña de diclorometano y se secó. El filtrado de la trituración se volvió a triturar con una pequeña cantidad de diclorometano, se filtró, se lavó con una cantidad muy pequeña de diclorometano y se secó. Se concentró el filtrado a sequedad, se trituró con una pequeña cantidad de Et_2O, se filtró, se lavó con una cantidad muy pequeña de éter y se secó. Se reunieron los tres sólidos para obtener un total de 2,182 g (64 %) de N'-(2-fluorofenil)hidrazida del ácido 2-amino-6-fluorobenzoico (Intermedio **44**) como un sólido casi blanco. MS (APCI): (M-1)=262,0.

Se suspendió el Intermedio **44** (2,182 g, 8,289 mmol) en HCl 1 M (20 ml), se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de nitrito de sodio (1,144 mg, 16,58 mmol) en agua (7 ml). Se agitó la mezcla durante 10 minutos a 0 °C, se diluyó con EtOH/H_2O 1:1 (30 ml), se calentó a reflujo durante 3 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó para obtener 1,939 g (95 %) de 4-fluoro-1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-ol (Intermedio **45**) como un sólido de color ocre. MS (APCI): (M+1)= 247,1, (M-1)=245,0.

El éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-fluoro-1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-iloxi]piperidin-1-carboxílico (Intermedio **46**) se preparó como se ha descrito antes para el Intermedio **42** usando el Intermedio **45** (300 mg, 1,218 mmol), resina PS-BEMP

(1,108 g) y éster *terc*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico (Intermedio **2**) (374 mg, 1,34 mmol) en DMF (10 ml) para obtener 265 mg (51 %) del Intermedio **46** como un aceite amarillo. MS (M+1)=430,2.

El producto del epígrafe se preparó como se ha descrito antes para el ejemplo 41 usando (Intermedio **46**) (265 mg, 0,617 mmol) y HCl 4 M en dioxano (2,00 ml) en EtOAc (2 ml) para obtener 202 mg (89 %) como un sólido blanco.

Los ejemplos 101-103 se sintetizaron de manera similar a la descrita para el ejemplo 100.

Ejemplo 104: hidrocloruro de (S)-(-)-1-fenil-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. A una solución de cloruro de 2-cloronicotinoilo (5,05 g, 2,87 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno anhidro a 0 °C, se añadió trietilamina (4,5 ml, 3,23 mmol) seguida por fenilhidrazina (2,9 ml, 2,95 mmol). Se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotatorio. Se añadió agua (40 ml) y se extrajo la mezcla tres veces con 80 ml de EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$ y después se concentraron. Se trituró el residuo sólido con una mezcla 1:1 de EtOAc y hexano (60 ml). Se recogió el sólido por filtración y después se secó al aire después de lavar dos veces con 10 ml de éter. El sólido neto se calentó después a 175 °C durante aproximadamente 15 minutos. El sólido fundió a 175 °C para dar un líquido de color naranja inicialmente y después se solidificó para dar 1,84 g de un sólido de color pardo, Intermedio **14** (1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol). MS (APCI): 212 (M+1, 100 %).

El Intermedio **15** (éster *terc*-butílico del ácido 3-(1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-iloximetil)-piperidin-1-carboxílico) se preparó según el procedimiento descrito antes para la preparación del Intermedio **3** usando el Intermedio **11** y el Intermedio **14** como los materiales de partida y se agitó a 100 °C durante 1,5 horas. $[\alpha]_D^{24}$ = +17,4° ($CHCl_3$, c=10-8), MS (APCI): 409 (M+H, 60 %), 309 (100 %).

A una solución del Intermedio **15** (0,72 g, 1,75 mmol) en 7 ml de EtOAc a temperatura ambiente se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (5 ml, 20,0 mmol). La solución de color amarillo pálido se convirtió en una solución de color amarillo brillante y después de agitar durante 5 minutos, se formó un precipitado. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con éter (5x10 ml). Se secó el sólido amarillo durante la noche bajo vacío a 90 °C para dar 0,52 g de la sal hidrocloruro del epígrafe como un sólido blanco.

El ejemplo 105 se sintetizó de manera similar a la descrita para el ejemplo 104.

Ejemplo 106: L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. A una suspensión en agitación de hidrocloruro de 2-fluorofenilhidrazina, (100 g, 0,614 moles) en etanol (1,0 litros) se añadió trietilamina (68,4 g, 0,68 moles), en forma de una

corriente a lo largo de un periodo de 10 minutos a 22-23 °C. Se agitó la suspensión durante 5 minutos y después se añadió anhídrido isatoico (100 g, 0,614 moles). Se agitó la suspensión resultante a temperaturas que llegan al reflujo (78 °C) a lo largo de la siguiente hora mientras se formaba una solución. Se agitó a reflujo la solución durante 2,5 horas. Después se agitó a -10 °C durante 2 horas y se filtró. Se lavó el sólido con acetato de etilo (100 ml) y se exprimió a sequedad con succión. Se suspendió el sólido en agua (400 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se separó el sólido por filtración, se lavó con agua (5x30 ml) y se exprimió a sequedad con succión. Después de secar en vacío a 33 °C durante 17 horas se obtuvieron 63,3 g (42 %) del Intermedio **48** (N'-(2-fluorofenil)-hidrazida del ácido 2-amino-benzoico). El filtrado orgánico se concentró en vacío a sequedad. Se trituró el residuo con agua (500 ml, después 3x200 ml) y se suspendió en etanol:acetato de etilo (1:1, 150 ml). Se separó el sólido por filtración, se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se exprimió a sequedad con succión. Después de secar en vacío a 32 °C durante 6 horas se obtuvieron 13,7 g (9 %) adicionales de producto. Rendimiento total = 77,0 g (51 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,1 (s, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,2 (t, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 6,8 (t, 1 H), 6,7 (m, 2H), 6,5 (t, 1 H), 6,4 (s, 2H).

A una suspensión en agitación del Intermedio **48** (150 g, 0,257 moles) en HCl 1 N (560 ml) de –3 °C a –2 °C, se añadió gota a gota a lo largo de un periodo de 40 minutos, una solución de nitrito de sodio (35,5 g, 0,514 moles) en agua (175 ml). Se observó desprendimiento de gas. La suspensión espumosa se agitó de 0 °C a –5 °C durante 0,5 horas. Se añadió etanol (1,05 l) y se calentó la solución a reflujo a lo largo de un periodo de 45 minutos. Se agitó la suspensión a reflujo durante 1,5 horas. Se separó el etanol (~250 ml) por destilación a presión atmosférica a lo largo de los 45 minutos siguientes. Se enfrió la suspensión con agitación a -10°C durante 0,5 horas y se filtró. Se lavó el sólido cuatro veces con 30 ml de isopropanol y se exprimió a sequedad con succión. Después de secar en vacío a 58 °C durante 7 horas se obtuvieron 52,5 g (89,5 %) del Intermedio **1** (1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-ol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,7 (d, 1H), 7,6 (t, 1 H), 7,3-7,5 (m, 4H), 7,2 (m, 1 H), 7,1 (t, 1 H).

Al Intermedio **1** (52 g, 0,228 moles) en dimetilformamida (480 ml) se añadió carbonato de cesio (111,5 g, 0,342 moles) con agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió el éster *terc*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico, Intermedio **2** (70 g, 0,251 moles) y se agitó la mezcla a 80-85 °C durante 18 horas. La suspensión resultante se enfrió a 10 °C con un baño de hielo-agua. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (250 ml) en forma de una corriente a lo largo de un periodo de 20 minutos. Se vertió la mezcla sobre hie-

lo-agua con agitación (2 l). La mezcla se extrajo con éter (1 l, 500 ml). Se secó el extracto sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío hasta un aceite naranja-ámbar (124 g). Se disolvió este aceite en una mezcla de hexano:acetato de etilo (1:8, 150 ml). Se añadió gel de sílice (230-400 mallas, 150 g) a la solución turbia. Se vertió la suspensión sobre un lecho de gel de sílice (230-400 mallas, 850 g). El lecho se eluyó con acetato de etilo en hexano (5 % → 8 %). El volumen total de disolvente usado fue 21 litros. Los eluatos reunidos se concentraron en vacío hasta 88 g (94 %) del Intermedio **3** (éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico) como una goma de color amarillo pálido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,7 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,4 (t, 1 H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,15 (t, 1 H), 5,1 (m, 1 H), 3,8 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,5 (s, 9H).

A una solución en agitación del Intermedio **3** (85 g, 0,207 moles) en acetato de etilo (600 ml) a 21 °C se añadió en una corriente estrecha a lo largo de un periodo de 35 minutos, HCl 4 M en dioxano (600 ml) causando un aumento de la temperatura hasta 24 °C. Se agitó la solución a 22-23 °C durante 3 horas. Se concentró la solución en vacío hasta un aceite espeso que empezó a solidificar. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la suspensión espesa resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se separó el sólido por filtración, se lavó con 30 ml de acetato de etilo y se exprimió a sequedad con succión. Después de secar en vacío a 35 °C durante 16 horas se obtuvieron 66,5 g (93 %) de hidrocloruro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7,7 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 2H), 7,25 (m, 1 H), 7,2 (t, 1 H), 5,2 (m, 1 H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,2-2,3 (m, 2H). MS (APCI): (M+1)=311.

Una mezcla de hidrocloruro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (9,0 g, 0,026 moles) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas mientras se formaba una solución. Se añadió carbonato de sodio (15 g, 0,142 moles) en porciones a lo largo de un periodo de 5 minutos, seguido por éter (150 ml). Se agitó la mezcla y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con éter (100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío hasta una goma (8,0 g, 99 % crudo). Se añadió a esta goma, toda de una vez, una solución de ácido L-tartárico (4,0 g, 0,0267 mol) en agua (80 ml). Se agitó la mezcla durante ~2 minutos cuando se formó una solución completa. Se continuó la agitación y después de ~2 minutos empezó a precipitar el sólido. La suspensión se agitó a 0 °C durante 3 horas y se filtró. Se lavó el sólido con agua (15 ml) y se exprimió a sequedad con succión. Después de secar en vacío a 50 °C durante 16 horas se obtuvieron 10,2 g (85,5 %) de la sal L-tartrato, - L-tartrato de 1-(2-fluoro-

fenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol.

Ejemplo 107: L-tartrato de (S)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol. Se disolvió ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (20,0 g, 129 mmol) en THF seco (390 ml). Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 22,0 g, 135 mmol) en una porción. Se observó algún desprendimiento de gas y precipitó un sólido de color beige muy espeso. Se agitó la suspensión durante 1 hora 20 minutos a temperatura ambiente. Eventualmente, el precipitado se diluye. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (DIPEA, 27 ml, 155 mmol), lo que hizo que se disolviera completamente el precipitado, seguido por la adición de hidrocloruro de (2-fluoro-fenil)hidrazina (23,1 g, 142 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se sofocó cuidadosamente la reacción con agua (1 l) y se añadió acetato de etilo (500 ml). Se separaron las dos capas y la capa acuosa se lavó dos veces con 200 ml de agua, después dos veces con 100 ml de solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada, después con salmuera saturada, y se secaron sobre $MgSO_4$. Se separó el disolvente para dar 32,21 g (95 % de rendimiento) del Intermedio **22** (N'-(2-fluorofenil)hidrazida del ácido 2-amino-5-fluorobenzoico) como un sólido pardo rojizo. MS (APCI): (M+1) = 264. Los espectros ^1H y ^{19}F NMR estuvieron en concordancia con la estructura. Se utilizó el sólido en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Un matraz de fondo redondo de 500 ml, de 3 bocas, equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y un termómetro, se cargó con una suspensión del Intermedio **22** (10,00 g, 38 mmol) en HCl 1 N (130 ml) y etanol (130 ml). Se calentó la suspensión a 76 °C, lo que hizo que el sólido se disolviera completamente. Se añadió gota a gota a lo largo de 15 minutos una solución de $NaNO_2$ (5,24 g, 76 mmol) en agua (12 ml). Se observó desprendimiento de gas y, después de unos minutos, un sólido de color beige se desprendió de la solución. Cuando se completó la adición de la solución de $NaNO_2$, se mantuvo la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y el sólido se filtró, se lavó con agua (3x50 ml) y se secó a 50 °C durante 24 horas en una estufa de vacío a 17 torr para dar 4,18 g (92 %) del Intermedio **23** (5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-ol) como un sólido de color beige. MS (APCI): (M+1)=247. Los espectros ^1H y ^{19}F NMR estuvieron en concordancia con la estructura. Se utilizó el sólido en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El Intermedio **23** (9,86 g, 40 mmol) se disolvió en DMF (100 ml). Se añadió K_2CO_3 (8,30 g, 60 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadió en una porción una solución de éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-metanosulfoniloximetilpiperidin-1-carboxílico, Intermedio **11** (11,75 g, 40 mmol) en 10 ml de DMF y se agitó la mezcla resultante a 80-85 °C durante 18 horas. Se añadieron

solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml) y agua (1 l) y la fase acuosa se extrajo con MTBE (metil-*terc*-butil-éter) (3x200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron dos veces con 100 ml de agua, después con salmuera saturada, y se secaron sobre $MgSO_4$. Se separó el disolvente bajo vacío para dar un sólido de color pardo que se pasó a través de un lecho de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 3/1 como fase móvil) para dar 16,37 g (92 % de rendimiento) del Intermedio **24** (éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico) como un aceite amarillo muy espeso. MS (APCI): (M+1)= 444. Los espectros ^1H y ^{19}F NMR estuvieron en concordancia con la estructura.

El Intermedio **24** (20,6 g, 46 mmol) se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió en una porción HCl 4 M en dioxano (150 ml) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Después de 1 hora se separó el disolvente bajo vacío para dar un aceite de color amarillo pálido muy espeso. Se añadió acetato de etilo para redisolver el aceite y se separó bajo vacío para dar un sólido amarillo espumoso. Se añadió al aceite éter dietílico (300 ml) y la suspensión se mezcló durante 18 horas a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró, se lavó dos veces con 50 ml de éter dietílico y se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante 24 horas para dar 15,39 g (87 %) de hidrocloruro de (S)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol como un sólido de color amarillo pálido. MS (APCI): (M+1)=344. Los espectros ^1H y ^{19}F NMR estuvieron en concordancia con la estructura.

El hidrocloruro de (S)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol (14,0 g, 37 mmol) se suspendió en acetato de etilo (100 ml) y se añadió una solución 1 M de K_2CO_3 en agua (100 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla resultante, lo que hizo que el sólido se disolviera completamente. Después de 1 hora, se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. Se separó el disolvente bajo vacío para dar 11,9 g (94 %) de la base libre (S)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol como un aceite amarillo muy espeso. Los espectros ^1H y ^{19}F NMR estuvieron en concordancia con la estructura.

La base libre (20,9 g, 61 mmol) se disolvió en metanol (200 ml). Se añadió ácido L-tartárico (9,1 g, 61 mmol) en una porción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos para dar una solución límpida. Se separó el disolvente bajo vacío para dar un sólido de color amarillo pálido, que se mezcló con éter dietílico (500 ml) durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con éter dietílico (50 ml) y se secó en una estufa de vacío a 50 °C y 17 torr durante 2 horas y después a temperatura ambiente

durante 48 horas para dar 27,8 g (93 %) de la sal L-tartrato, L-tartrato de (S)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol como un sólido blanco. Los espectros ^{1}H y ^{19}F NMR estuvieron en concordancia con la estructura. HPLC: pureza química: 98,7 % a/a; quiral: 100 % ee. Análisis por combustión (CHN): conforme.

Los ejemplos 108-111 se sintetizaron de manera similar a la descrita para el ejemplo 107, excepto que se usó Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3 y se usó HCl para la desprotección y formación de la sal.

Ej. #	NOMBRE	MS Punto de fusión (°C) CHN NMR y $[\alpha]_D^{24}$
1	Hidrocloruro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	210-211 °C. Encontrado para $C_{18}H_{18}FN_3O.HCl.0,25H_2O$: C, 61,32; H, 5,59; N, 11,71; F, 5,39; Cl, 10,09 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 2,06 (m, 2 H), 2,28 (ddd, J=10,31, 7,02, 3,42 Hz, 2 H), 3,11 (ddd, J=12,63, 8,60, 3,66 Hz, 2 H), 3,26 (m, 2 H), 5,11 (ddd, J=11,35, 7,56, 3,54 Hz, 1 H), 7,19 (t, J=7,44 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J=8,54, 3,42 Hz, 1 H), 7,37 (dt, J=8,48, 4,18 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J=8,30, 0,98 Hz, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,62 (m, 1 H), 7,75 (d, J=8,05 Hz, 1 H), 9,09 (s, 2 H)
2	Maleato de (S)-(+)-1-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=328 158-160°C. Encontrado para $C_{18}H_{18}FN_3O_2.C_4H_4O_4$: C, 59,71; H, 4,84; N, 9,44; F, 4,44 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 3,03 (td, J=12,20, 3,42 Hz, 2 H), 3,21 (d, J=13,18 Hz, 1 H), 3,39 (d, J=11,96 Hz, 1 H), 3,74 (td, J=12,38, 2,56 Hz, 1 H), 4,03 (dd, J=12,57, 3,05 Hz, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 4,45 (ddd, J=14,76, 11,47, 4,76 Hz, 2 H), 5,99 (m, 2 H), 7,21 (m, 1 H), 7,28 (dd, J=8,54, 3,66 Hz, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 7,61 (m, 1 H), 7,73 (d, J=8,05 Hz, 1 H), 8,82 (s, 2 H) $[\alpha]_D^{24}$= +2,9 grados (MeOH, c=6,5)
3	Maleato de (S)-(+)-1-(2,4-difluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=346 150-151°C. Encontrado para $C_{18}H_{17}F_2N_3O_2.C_4H_4O_4$: C 57,09; H, 4,42; N, 8,99; F 8,02 $[\alpha]_D^{24}$= +1,6 grados (MeOH, c=5,1)
4	Hidrocloruro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=326 131-133°C. Encontrado para $C_{19}H_2OFN_3O.HCl.0,4H_2O$: C, 61,87; H, 6,16; N, 11,37; F, 5,08; Cl, 9,61
5	Hidrocloruro de (R)-(-)-1-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=328 103-104°C. Encontrado para $C_{18}H_{18}FN_3O_2.HCl.0,15H_2O$: C, 59,00; H, 5,32; N, 11,12; F, 5,42; Cl, 9,55 $[\alpha]_D^{24}$= -4 grados (MeOH, c=5,0)

6	Hidrocloruro de (S)-(-)-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=326 196-197°C. Encontrado para $C_{19}H_2OFN_3O.HCl.0,2H_2O$: C, 62,45; H, 5,96; N, 11,22; F, 5,19; Cl, 9,69 $[\alpha]_D^{24}$= -15,7 grados (MeOH, c=5,1)
7	Hidrocloruro de (S)-(-)-1-(2-fluorofenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=312 100-101°C. Encontrado para $C_{18}H_{18}FN_3O.HCL0,45H_20$: C, 60,78; H, 5,70; N, 11,97; F, 5,43; Cl, 9,96 $[\alpha]_D^{24}$ = -1 grados (MeOH, c=5,0)
8	Hidrocloruro de (S)-1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,1 Encontrado para C18H17F2N30 HCl.0,47 H2O; C, 57,38; H, 4,91; N, 10,99; F, 9,78; Cl, 9,68 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,8 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 2,9 (m, 1 H), 3,1 (dd, J=11,7, 7,1 Hz, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 3,4 (dd, J=11,8, 8,2 Hz, 1 H), 4,4 (m, 2 H), 7,2 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,5 (m, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,7 (td, J=8,9, 5,9 Hz, 1 H), 7,8 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 9,1 (bs, 2 H).
9	Hidrocloruro de (R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,1 Encontrado para $C_{18}H_{17}F_2N_3O$ HCl.0,38 H_2O; C, 57,64; H, 4,94; N, 11,16; F, 9,80; Cl, 9,61 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,8 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 2,9 (m, 1 H), 3,1 (dd, J=11,7, 7,1 Hz, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 3,4 (dd, J=11,6, 7,9 Hz, 1 H), 4,4 (m, 2 H), 7,2 (m, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,5 (m, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,7 (td, J=8,9, 6,1 Hz, 1 H), 7,8 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 9,1 (bs, 2 H)
10	Hidrocloruro de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,1 Encontrado para $C_{18}H_{17}F_2N_3O.1,2$ HCl; C, 58,32; H, 4,88; N, 11,22; F, 9,61; Cl, 11,37 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,5 (m, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,7 (td, J=8,9, 6,1 Hz, 1 H), 7,8 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 9,0 (bs, 2 H).
11	Hidrocloruro de (R)-1-(2-fluoro-fenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=312,1 Encontrado para $C_{18}H_{18}F_1N_3O1,05$ HCl.0,46 H_2O; C, 60,33; H, 5,59; N, 11,61; F, 5,40; Cl, 10,77 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,8 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 2,9 (m, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 3,4 (dd, J=11,5, 8,1 Hz, 1 H), 4,4 (m, 2 H), 7,2 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,3 (dd, J=8,5, 3,7 Hz, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,6 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,8 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 9,2 (bs, 2 H).
12	Hidrocloruro de (S)-(-)-1-(2-fluorofenil)-3-(pirrolidin-2-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=298 130-131°C. Encontrado para $C_{17}H_{16}FN_3O.1,05HCl.0,3H_2O$: C, 59,98; H, 5,27; N, 12,26; F, 5,53; Cl, 10,76 $[\alpha]_D^{24}$= -10,5 grados (MeOH, c=6,1)
13	Maleato de (R)-(+)-1-(2-fluorofenil)-3-(pirrolidin-2-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=298 116-117°C. Encontrado para $C_{17}H_{16}FN_3O.C4H4O4$: C, 60,97; H, 4,81; N, 10,13; F, 4,67 $[\alpha]_D^{24}$= +10,1 grados (MeOH, c=7,3)

151

14	Hidrocloruro de(R)-1-fenil-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=294,1 Encontrado para $C_{18}H_{19}N_3O$.1,0 HCl.0,23 H_2O; C, 64,35; H, 6,17; N, 12,21; Cl, 10,52 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,9 (m, 1 H), 2,2 (m, 1 H), .9 (m, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 3,4 (dd, J=11,7, 8,1 Hz, 1 H), 4,5 (m, 2 H), 7,2 (m, 1 H), 7,3 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,7 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 7,8 (dd, J=15,7, 8,9 Hz, 2 H), 9,2 (bs, 2 H).
15	Hidrocloruro de ±)-1-fenil-3-(piperidin-3-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=294 183-184°C. Encontrado para $C_{18}H_{19}N_3O$.HCl: C, 65,31; H, 6,15; N, 12,66; Cl, 10,72
16	Hidrocloruro de (±)-1-fenil-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=308 215-216°C. Encontrado para $C_{19}H_{21}N_3O$.HCl: C, 66,41; H, 6,43; N, 12,05; Cl, 10,40
17	Hidrocloruro de (±)-1-fenil-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=308 218-219°C. Encontrado para $C_{19}H_{21}N_3O$.HCl: C, 66,22; H, 6,56; N, 12,01; Cl, 10,32
18	Hidrocloruro de (R)-(+)-1-fenil-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=308 163-164°C. Encontrado para $C_{19}H_{21}N_3O$.HCl: C, 66,04; H, 6,50; N, 12,13; Cl, 10,35 $[\alpha]_D^{24}$= +14,4 grados (MeOH, c = 5,0)
19	Hidrocloruro de (S)-(-)-1-fenil-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=308 165-166°C. Encontrado para $C_{19}H_{21}N_3O$.HCl: C, 66,02; H, 6,49; N, 12,04; Cl, 10,11 $[\alpha]_D^{24}$= -17,1 grados (MeOH, c = 4,9)
20	Hidrocloruro de 1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=294 154-156°C. Encontrado para $C_{18}H_{19}N_3O$.HCl: C, 65,28; H, 6,05; N, 12,58; Cl, 10,90
21	Hidrocloruro de S)-(+)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-indazol	MS(APCI) M+1=310 165-166°C. Encontrado para $C_{18}H_{19}N_3O_2$.HCl: C, 62,22; H, 5,79; N, 12,00; Cl, 10,54 $[\alpha]_D^{24}$= +3,3 grados (MeOH, c=10,2)
22	Hidrocloruro de (S)-1-fenil-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=294,1 Encontrado para $C_{18}H_{19}N_3O$.1,05 HCl.0,39 H_2O; C, 63,79; H, 5,96; N, 12,12; Cl, 11,16 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,9 (m, 1 H), 2,2 (m, 1 H), 2,9 (m, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H) 3,3 (m, 1 H), 3,4 (dd, =11,6, 7,9 Hz, 1 H), 4,5 (m, 2 H), 7,2 (m, 1 H), 7,3 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,7 (d, J=7,6 Hz, 2 H), 7,8 (dd, J=14,9, 8,3 Hz, 2 H, 9,3 (bs,2H).

153
155

23	Hidrocloruro de (S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol	177-179°C. Encontrado para $C_{18}H_{17}F_2N_3O$2,1,05 HCl. 0,15 H_2O; C, 55,67: H, 4,43; N, 10,67; Cl, 9,38; F, 10,00
24	Hidrocloruro de (S)-1-(2,6-difluoro-fenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol	217-218°C. Encontrado para $C_{19}H_{19}F_2N_3O$1,1,0 HCl; C, 56,45; H, 4,55; N, 10,95; Cl, 9,26 $[\alpha]_D^{24}$ = +2,2 grados (MeOH, c=7,2)
25	Maleato de (S)-1-(2,6-difluoro-fenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	139-141°C. Encontrado para $C_{19}H_{19}F_2N_3O$1,1,0 $C_4H_4O_4$; C, 59,76; H, 5,02; N, 8,99; F, 8,27 $[\alpha]_D^{24}$ = -8,9 grados (MeOH, c=7,2)
26	Maleato de (S)-1-(2,5-difluoro-fenil)-5-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol	169-170°C. Encontrado para $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2.C_4H_4O_4$: C, 55,10; H, 4,14; N, 8,67; F, 11,91 $[\alpha]_D^{24}$ = +4,2 grados (MeOH, c = 8,8)
27	Hidrocloruro de 1-(2,5-difluoro-fenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,1 Encontrado para $C_{18}H_{17}F_2N_3O$.1,0 HCl; C, 58,78; H, 4,79; N, 11,35; F, 10,24; Cl, 9,92 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,2 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,5 (m, 3 H), 7,8 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,8 (bs, 2 H).
28	Maleato de (S)-(+)-1-(2,5-difluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=346 156-157°C. Encontrado para $C_{18}H_{17}F_2N_3O_2.C_4H_4O_4$: C, 57,44; H, 4,64; N, 9,08; F, 8,26 $[\alpha]_D^{24}$ = +3,8 grados (MeOH, c=5,5)
29	Hidrocloruro de 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=362,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), (ddd, J=12,6, 8,6, 3,7 Hz, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,2 (ddd, J=7,6, .,1, 3,9 Hz, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,5 (t, J=1,8 Hz, 1 H), 7,6 (ddd, =8,5, 7,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 7,9 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,8 (s, 2 H)
30	Hidrocloruro de (R)-1-(2,5-difluoro-fenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,8 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 2,9 (m, 1 H), 3,1 (dd, J=11,7, 7,1 Hz, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 3,4 (dd, J=11,6, 7,9 Hz, 1 H), 4,4 (m, 2 H), 7,2 (t, J=7,2 Hz, 1 H),7,4 (m, 2 H), 7,6 (m, 3 H), 7,8 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 9,1 (bs, 2 H).
31	Hidrocloruro de (±)-1-(2,5-difluoro-fenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=344,2 Encontrado para $C_{19}H_{19}F_2N_3O$.1,0 HCl.0,03 H_2O; C, 59,72; H, 5,36; N, 10,78; F, 9,59; Cl, 9,38 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,9 (m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (d, J=11,5 Hz, 1 H), 3,4 (d, J=11,5 Hz, 1 H), 4,3 (dd, J=10,4, 7,2 Hz, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 7,2 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,6 (m, 3 H), 7,8 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 9,0 (m, 1 H), 9,1 (m, 1 H).
32	Hidrocloruro de (S)-1-(2,5-difluoro-fenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,1 Encontrado para $C_{18}H_{17}F_2N_3O$.1,0 HCl.0,40 H_2O; C, 58,30; H, 4,96; N, 11,12; F, 9,79; Cl, 9,81 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,8 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 2,9 (m, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,4 (m, 2 H), 7,2 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,6 (m, 3 H), 7,8 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 9,3 (bs, 2 H).

154
156

33	Hidrocloruro de (S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=344,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,36 (m, 1 H), 1,77 (m, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 3,20 (d, J=12,45Hz, 1 H), 3,36 (d, J=11,96Hz, 1 H), 4,33 (m, 2H), 7,20 (t, J=7,45Hz, 1 H), 7,53 (m, 3H), 7,75 (m, 3H), 9,06 (s, 2H).
34	Hidrocloruro de 1-(3,4-difluoro-fenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,04 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,24 (dd, J=7,32, 4,15Hz, 2H), 5,14 (m, 1 H), 7,20 (t, J=7,20Hz, 1 H), 7,54 (m, 3H), 7,76 (m, 3H), 9,05 (bs, 2H)
35	Hidrocloruro de (S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,79 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 3,06 (dd, J=11,47, 7,08Hz, 1 H), 3,14 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,35 (dd, J=11,60, 7,93Hz, 1 H), 4,43 (m, 2H), 7,20 (t, J=7,20Hz, 1 H), 7,54 (m, 3H), 7,76 (m, 3H), 9,15 (bs, 2H).
36	Hidrocloruro de 1-(2,6-difluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,00 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 5,04 (m, 1 H), 7,17 (m, 2H), 7,36 (t, J=8,42Hz, 2H), 7,44 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,73 (d, J=8,06Hz, 1H), 9,01 (bs, 2H).
37	Hidrocloruro de (S)-1-(2,6-difluoro-fenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,78 (m, 1 H), 2,08 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 3,19 (m, 4H), 4,34 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,36 (t, J=8,30Hz, 2H), 7,44 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,73 (m, J=8,06Hz, 1 H), 9,32 (bs, 2H).
38	Hidrocloruro de (S)-1-(2,5-difluoro-fenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=344,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,9 (m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (d, J=12,7 Hz, 1 H), 3,4 (m, J=12,6, 2,6 Hz, 1 H), 4,3 (m, 2 H), 7,2 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 74 (m. 2 H). 7,6 (m. 3 H). 7,8 (d. J=7,8 Hz. 1H). 8,9 (bs. 2H).
39	Hidrocloruro de 1-(2,5-difluoro-fenil)-5-fluoro-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=348,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (dq, J=7,4, 3,7 Hz, 1 H), 7,4 (m, 3 H), 7,6 (m, 3 H), 9,1 (s, 1 H).
40	Hidrocloruro de (R)-1-(2,5-difluoro-fenil)-5-fluoro-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=348,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,8 (m, 1 H), 2,1 (td, J=13,2, 7,8 Hz, 1 H), 2,9 (dt, J=14,3, 7,1 Hz, 1 H), 3,1 (dd, J=11,6, 7,0 Hz, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,3 (m, 2 H), 4,4 (ddd, J=17,1, 10,4, 6,7 Hz, 2 H), 7,4 (m, 3 H), 7,5 (m, 3 H), 9,3 (s, 1 H).
41	Hidrocloruro de 1-(4-clorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=328,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (ddd, J=12,6, 8,5, 3,8 Hz, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,2 (ddd, J=7,5, 4,0, 3,8 Hz, 1 H), 7,2 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 7,5 (ddd, J=8,5, 7,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 7,8 (m, 4 H), 8,9 (s, 2 H)
42	Hidrocloruro de 1-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=312,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (ddd, J=12,7, 8,6, 3,5 Hz, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (dt, J=7,6, 3,9 Hz, 1 H), 7,2 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,5 (ddd, J=8,4, 7,1, 1,1 Hz, 1 H), 7,7 (m, 4 H), 8,8 (s, 2 H)

43	Hidrocloruro de 1-(3-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=312,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,2 (m, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,6 (m, 4 H), 7,8 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,9 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,7 (s, 2H)
44	Maleato de (S)-(-)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1-piridin-2-il-1H-indazol	MS(APCI) M+1=309 181-183 °C Encontrado para $C_{18}H_{20}N_4O.C_4H_4O_4$: C, 62,24; H, 5,38; N, 13,12 $[\alpha]_D^{24}$ = -12,1 grados (MeOH, c=6,6)
45	Maleato de (S)-(-)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI)M+1=344 141-142°C Encontrado para $C_{19}H_{19}F_2N_3O.C_4H_4O_4$: C, 59,76; H, 5,04; N, 9,10; F, 8,10 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,39 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 l), 1,84 (m, 2 H), 2,31 (m, 1 H), 2,81 (m, 2 H), 3,25 (d, J=13,18 Hz, 1 H), 3,43 (dd, J=12,20, 3,66 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J=10,49, ^{7}.08 Hz, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 5,99 (s, 2 H), 7,35 (m, 3 H), 7,51 (m, 3 H), 7,61 (m, 1 H), 8,45 (s, 2 H) $[\alpha]_D^{24}$ = -11,0 grados (MeOH, c=5,8)
46	Maleato de (S)-(+)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=346 155-156°C. Encontrado para $C_{18}H_{17}F_2N_3O_2.C_4H_4O_4$: C, 57,35; H, 4,55; N, 9,04; F 8,10 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,03 (m, 2 H), 3,21 (d, =12,69 Hz, 1 H), 3,38 (d, J=11,47 Hz, 1 H), 3,73 (td, J=12,44, 2,44 Hz, 1 H), 4,02 (dd, J=12,81, 3,05 Hz, 1 H), 4,14 (ddd, =11,35, 6,83, 4,76 Hz, 1 H), 4,44 (ddd, J=13,97, 11,41, 4,64 Hz, H), 5,99 (s, 2 H), 7,37 (m, 3 H), 7,51 (m, 3 H), 7,62 (m, 1 H), 8,82(s, 2H) $[\alpha]_D^{24}$ = +3,8 grados MeOH, c=6,1
47	Hidrocloruro de (S)-(-)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=326 205-207°C. Encontrado para $C_{19}H_{20}FN_3O.HCl$: C, 62,75; H, 5,62; N, 11,49; F, 5,39; Cl, 9,96 $[\alpha]_D^{24}$ = -13,1 grados (MeOH, c=7,0)
48	Maleato de (S)-(+)-1-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=364 151-152°C. Encontrado para $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2.C_4H_4O_4$: C, 54,88; H, 4,14; N, 8,72; F, 12,29; $[\alpha]_D^{24}$ = +3,2 grados (MeOH, c=7,4)
49	Hidrocloruro de (S)-(-)-1-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=362 201-203°C. Encontrado para $C_{19}H_{18}F_3N_3O.HCl$: C, 57,20; H, 4,75; N, 10,48; F, 14,37; Cl, 8,99 $[\alpha]_D^{24}$ = -11,8 grados (MeOH, c=5,6)
50	Hidrocloruro de (S)-1-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol	247-249°C. Encontrado para $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2.1,0\ HCl$: C, 54,06; H, 4,19; N, 10,44; F, 14,41; Cl, 8,84 $[\alpha]_D^{24}$ = +2,1 grados (MeOH, c=7,1)

135

51	Hidrocloruro de 5-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,1 Encontrado para $C_{18}H_{17}F_2N_3O$1,1,0 HCL0,85 H_2O; C, 56,34; H, 5,30; N, 10,87; F, 9,99; Cl, 9,41 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,4 (m, 3 H), 7,5 (m, 2 H), 7,6 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1 H), 7,6 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 9,1 (bd, J=21,0 Hz, 2 H).
52	Hidrocloruro de 5-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-3-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=358 ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-D4) δ ppm 1,3 (s, 3 H), 1,6 (m, 1 H), 1,9 (m, 3 H), 3,2 (m, 4 H), 3,3 (s, 1 H), 4,3 (m, 2 H), 7,3 (m, 2 H), 7,4 (m, 2 H), 7,4 (m, 2 H), 7,6 (m, 1 H).
53	Hidrocloruro de 1-(2-fluorofenil)-3-(3-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=340 ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-D4) δ ppm 1,3 (s, 3 H), 1,7 (m, 1 H), 1,9 (m, 3 H), 3,2 (m, 3 H), 3,3 (s, 1 H), 4,4 (m, 2 H), 7,2 (m, 2 H), 7,4 (m, 2 H), 7,5 (m, 2 H), 7,6 (m, 1 H), 7,7 (d, J=8,1 Hz, 1 H).
54	Hidrocloruro de 5-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=358 ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-D4) δ ppm 1,3 (s, 3 H) 1,8 (m, 2 H) 2,0 (m, 2 H) 3,2 (m, 3 H) 3,3 (m, 2 H) 4,3 (s, 2 H) 7,3 (m, 2 H) 7,4 (m, 3 H) 7,5 (m, 1 H) 7,6 (m, 1 H).
55	Maleato de (R)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=344 ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-D4) δ ppm 1,5 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H), 2,0 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 3,0 (m, 2 H), 3,4 (d, =12,9 Hz, 1 H), 3,6 (d, J=15,9 Hz, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 4,5 (m, 1 H), 6,2 (s, 2 H), 7,3 (m, 2 H), 7,4 (m, J=25,4 Hz, 3 H), 7,5 (m, 1 H), 7,6 (m, 1 H).
56	Hidrocloruro de 1-(2,4-difluoro-fenil)-5-fluoro-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=348,1 Encontrado para $C_{18}H_{16}F_3N_3O$1,1,0 HCl.0,12 H_2O; C, 55,62; H, 4,31; N, 10,61; F, 14,57; Cl, 9,11 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 2,1 (m, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,4 (td, J=9,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 7,7 (td, J=8,8, 6,0 Hz, 1 H), 8,9 (bs, 2 H).
57	Hidrocloruro de (±)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=344,1 Encontrado para $C_{19}H_{19}F_2N_3O$1,1,0 HCl.0,29 H_2O; C, 58,87; H, 5,23; N, 10,87; F, 9,62; Cl, 9,49 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,8 (m, 3 H), 2,4 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (d, J=12,2 Hz, 1 H), 3,4 (dd, J=12,3, 3,0 Hz, 1 H), 4,3 (dd, J=10,4, 7,0 Hz, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 7,4 (m, 3 H), 7,5 (m, 2 H), 7,6 (dd, J=8,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 9,1 (bs, 2H.
58	Hidrocloruro de 5-cloro-1-(2,5-difluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=364,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (m, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 2,3 (d, J=3,9 Hz, 1 H), 3,1 (ddd, J=12,4, 8,1, 3,9 Hz, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (ddd, J=7,2, 3,8, 3,7 Hz, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,5 (m, 3 H), 7,9 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 9,1 (s, 2 H)
59	Hidrocloruro de 7-metil-1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=308,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 5 H), 2,2 (m, 2 H), 3,1 (td, J=8,7, 4,4 Hz, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 5,0 (ddd, J=7,7, 4,0, 3,9 Hz, 1 H), 7,0 (m, 1 H), 7,2 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 7,5 (m, 5 H), 7,5 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,7 (s, 2 H)

156

158

60	Hidrocloruro de 7-metoxi-1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=324,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,2 (ddd, J=10,4, 7,1, 3,5 Hz, 2 H), 3,1 (ddd, J=12,7, 8,7, 3,5 Hz, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 5,0 (m, 1 H), 7,0 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 7,1 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,4 (m, 4 H), 8,9 (s, 2 H)
61	Hidrocloruro de 7-cloro-1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=328,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (dt, J=7,6, 3,9 Hz, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,4 (m, 5 H), 7,5 (m, 1 H), 7,7 (dd, J=8,1, 1,0 Hz, 1 H), 8,8 (s, 2H)
62	Hidrocloruro de 4-metil-1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=308,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 2,6 (s, 3 H), 3,2 (m, 4 H), 5,2 (dt, J=6,6, 3,4 Hz, 1 H), 6,9 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,5 (m, 3 H), 7,7 (dt, J=8,6,1,7 Hz, 2 H), 9,0(s, 2H)
63	Hidrocloruro de 6-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,2 (ddd, J=10,3, 7,1, 3,7 Hz, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 5,1 (ddd, J=7,7, 4,0, 3,9 Hz, 1 H), 7,1 (m, 2 H), 7,3 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,6 (m, 1 H), 7,8 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 1 H), 9,0 (s, 2 H)
64	Hidrocloruro de 6-·cloro-1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=328,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, J=14,2, 7,3, 3,7, 3,5 Hz, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (dt, J=7,3, 3,6 Hz, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,7 (dt, J=8,7, 1,6 Hz, 2 H), 7,8 (d, J=9,8 Hz, 1 H), 7,8 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,9 (s, 2 H)
65	Hidrocloruro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-7-(trifluorometil)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=380,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 5,0 (ddd, J=7,8, 4,2, 4,0 Hz, 1 H), 7,3 (m, 3 H), 7,6 (m, J=7,7, 7,7, 5,7, 1,8 Hz, 2 H), 7,8 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 8,1 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,9 (s, 2 H)
66	Hidrocloruro de (±)-1-(3-fluoro-fenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=326,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,9 (m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,4 (dd, J=12,2,3,4 Hz, 1 H), 4,3 (dd, J=10,5, 7,1 Hz, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,6 (m, 4 H), 7,8 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,9 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,7 (s, 1 H)
67	Hidrocloruro de (±)-1-(4-fluoro-fenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=326,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,4 (dd, J=12,2, 4,1 Hz, 1 H), 4,3 (dd, J=10,5, 7,1 Hz, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,5 (ddd, J=8,5, 7,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,7 (m, 4 H), 8,7 (s, 2 H)
68	Hidrocloruro de (±)-1-(4-cloro-fenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=342,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (qd, J=12,3, 3,8 Hz, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (d, J=12,2 Hz, 1 H), 3,4 (dd, J=12,5, 3,4 Hz, 1 H), 4,3 (dd, J=10,5, 7,1 Hz, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,7 (m, 3 H), 7,8 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,8 (s, 2 H)
69	Hidrocloruro de (±)-5-cloro-1-fenil-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=342,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,6 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,4 (dd, J=12,2, 3,7 Hz, 1 H), 4,3 (dd, J=10,5, 7,1 Hz, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,7 (ddd, J=8,7,13,1,6 Hz, 2 H), 7,8 (m, 2 H), 8,7 (s, 2 H)

157
~~159~~

70	Hidrocloruro de (±)-6-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=344,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (td, J=12,2, 8,5 Hz, 1 H), 1,7-1,8 (m, 3H), 2,4 (d, J=9,8 Hz, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (d, J=12,0 Hz, 1 H), 3,3 (s, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,3 (dd, J=10,5, 7,1 Hz, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 7,1 (m, 2 H), 7,4 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,6 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,8 (dd, J=8,8, 5,1 Hz, 1 H), 9,0 (s, 2 H)
71	Hidrocloruro de 6-metil-1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=308,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 2,4 (s, 3 H), 3,1 (ddd, J=12,7, 8,7, 3,8 Hz, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (ddd, J=7,4, 3,9, 3,8 Hz, 1 H), 7,0 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,6 (s, 1 H), 7,6 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,7 (dt, J=8,6,1,7 Hz, 2 H), 8,8 (s, 2 H)
72	Hidrocloruro de 1-(2-fluorofenil)-6-metil-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=326,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,3 (ddd, J=10,4, 7,1, 3,3 Hz, 2 H), 2,4 (s, 3 H), 3,1 (ddd, J=12,6, 8,7, 3,7 Hz, 2 H), 3,3 (dd, J=7,7, 4,5 Hz, 2 H), 5,1 (ddd, J=7,7, 4,0, 3,9 Hz, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,4 (ddd, J=8,4, 5,4, 3,1 Hz, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,6 (m, 2 H), 8,8 (s, 2 H)
73	Hidrocloruro de 5-cloro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	Encontrado para $C_{19}H_{19}ClFN_3O \cdot 0,6HCl$: C, 54,94; H, 4,54; N, 9,92, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,5 (m, 3 H), 7,8 (s, 1 H), 8,9 (s, 2H).
74	Hidrocloruro de 1-(2-fluorofenil)-6-metil-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=340,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 2,4 (s, 3 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,2 (dd, J=10,5, 7,1 Hz, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 7,0 (dd, J=8,3, 0,7 Hz, 1 H), 7,0 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,6 (t, J=7,9 Hz, 2 H), 8,8 (s, 2).
75	Hidrocloruro de 5,6-difluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=348,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,6 (m, 1 H), 7,9 (m, 1 H), 8,8 (m, 2 H).
76	Hidrocloruro de 5,6-difluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=362,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,8 (s, 2 H), 3,4 (s, 1 H), 4,3 (m, 2 H), 7,36-7,52 (m, 5 H), 7,60-7,64 (m, 1 H), 7,81-7,64 (m, 1 H), 8,7 (s, 2 H).
77	Hidrocloruro de 5-fluoro-1-(3-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,2 (dt, J=7,4, 3,8 Hz, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 7,4 (td, J=9,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,6 (m, 4 H), 7,9 (dd, J=9,3, 3,9 Hz, 1 H), 8,8 (s, 2 H).
78	Hidrocloruro de (S)-5-fluoro-1-(3-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=344,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,4 (dd, J=12,4, 3,2 Hz, 1 H), 4,3 (dd, J=10,5, 7,1 Hz, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 7,4 (td, J=9,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,6 (m, 4 H), 7,9 (dd, J=9,3, 3,9 Hz, 1 H), 8,9 (s, 2 H).

158

~~160~~

79	Hidrocloruro de 5-fluoro-1-(4-fluoro-fenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (ddd, J=7,4, 3,9, 3,8 Hz, 1 H), 7,4 (m, 3 H), 7,6 (dd, J=8,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,7 (m, 3 H), 8,7 (s, 2 H).
80	Hidrocloruro de (S)-5-fluoro-1-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=344,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 2,8 (q, J=11,5 Hz, 2 H), 3,2 (d, J=12,5 Hz, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,3 (dd, J=10,5, 7,1 Hz, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 7,4 (m, 3 H), 7,5 (dd, J=8,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,7 (m, 3 H), 8,8 (s, 2 H).
81	Hidrocloruro de 4-fluoro-1-(3-fluoro-fenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 5,2 (ddd, J=7,7, 4,0, 3,9 Hz, 1 H), 7,0 (dd, J=10,4, 7,7 Hz, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,6 (dt, J=6,9, 1,7 Hz, 2 H), 7,6 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,9 (s, 2 H).
82	Hidrocloruro de (S)-4-fluoro-1-(3-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=344,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (d, J=12,5 Hz, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,3 (m, 2 H), 7,0 (dd, J=10,3, 7,8 Hz, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,5 (m, 4 H), 7,6 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 9,0 (s, 2 H).
83	Hidrocloruro de 4-fluoro-1-(4-fluoro-fenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 6,9 (m, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,4 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H), 8,8 (s, 2 H).
84	Hidrocloruro de (S)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=344,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,3 (m, 1 H), 1,6 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 4,3 (dd, J=10,5, 7,3 Hz, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 6,9 (m, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,4 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H), 8,7 (s, 1 H).
85	Hidrocloruro de (S)-4-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-Indazol	MS(APCI) M+1=344,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,3 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 2,7 (m, 2 H), 3,2 (d, J=12,5 Hz, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 4,2 (dd, J=10,5, 7,3 Hz, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 6,9 (dd, J=10,5, 7,8 Hz, 1 H), 7,0 (dd, J=8,4, 3,3 Hz, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,5 (m, 2 H), 7,6 (td, J=7,9, 1,5 Hz, 1 H), 8,8 (s, 1 H).
86	Hidrocloruro de 5,6-difluoro-1-fenil-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=344,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H), 7,9 (m, 2 H), 8,9 (br s, 2 H).
87	Hidrocloruro de 5,6-difluoro-1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H), 7,9 (m, 2 H), 9,0 (br s, 2 H).
88	Hidrocloruro de 1-(2,4-difluoro-fenil)-4-fluoro-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=348,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,0 (dd, J=10,5, 7,8 Hz, 1 H), 7,1 (dd, J=8,5, 2,7 Hz, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (td, J=8,2, 5,1 Hz, 1 H), 7,6 (ddd, J=11,2, 8,8, 2,9 Hz, 1 H), 7,7 (td, J=8,8, 6,0 Hz, 1 H), 8,7 (s, 1 H).

159

161

89	Hidrocloruro de (S)-1-(2,4-difluoro-fenil)-4-fluoro-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=362,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,6 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 2,8 (t, J=12,1 Hz, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,3 (dd, J=10,5, 7,3 Hz, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 7,0 (dd, J=10,6,7,4 Hz, 1 H), 7,1 (dd, J=8,4,2,8 Hz, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (td, J=8,2, 5,1 Hz, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,7 (td, J=8,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1H).
90	Hidrocloruro de 1-(2,5-difluoro-fenil)-4-fluoro-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=348,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,0 (dd, J=10,5, 7,6 Hz, 1 H), 7,2 (dd, J=8,4, 3,5 Hz, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,5 (td, J=8,2, 5,1 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 8,6 (s, 1 H).
91	Hidrocloruro de (S)-1-(2,5-difluoro-fenil)-4-fluoro-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=362,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,3 (m, 1 H), 1,6 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 2,7 (t, J=11,7 Hz, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,3 (m, 2 H), 7,0 (dd, J=10,5, 7,6 Hz, 1 H), 7,1 (dd, J=8,5, 3,4 Hz, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,4 (td, J=8,2, 5,1 Hz, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 8,5 (s, 1H).
92	Hidrocloruro de (R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-4-fluoro-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=348,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,8 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 2,8 (ddd, J=14,5, 7,2, 7,1 Hz, 1 H), 3,0 (dd, J=11,7, 7,1 Hz, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,2 (m, 2 H), 4,4 (ddd, J=17,6,10,4, 7,0 Hz, 2 H), 6,9 (dd, J=10,4, 7,7 Hz, 1 H), 7,1 (dd, J=8,5, 2,7 Hz, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (td, J=8,2, 5,1 Hz, 1 H), 7,6 (ddd, J=11,1, 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,7 (td, J=8,9, 6,1 Hz, 1 H), 9,2 (s, 1 H).
93	Hidrocloruro de (R)-1-(2,5-difluoro-fenil)-4-fluoro-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=348,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,8 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 2,9 (m, 1 H), 3,0 (dd, J=11,6, 7,2 Hz, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,3 (m, 2 H), 4,4 (ddd, J=17,2, 10,3, 7,0 Hz, 2 H), 7,0 (dd, J=10,5, 7,8 Hz, 1 H), 7,1 (dd, J=8,5, 3,7 Hz, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,5 (td, J=8,2, 5,1 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 9,2 (s, 1 H).
94	Hidrocloruro de (S)-1-(2,4-difluoro-fenil)-4-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol	172-174°C. Encontrado para $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$.1,0 HCl; C, 53,94; H, 4,08; N, 10,31; F, 14,03; Cl, 8,76 $[\alpha]_D^{24}$ = +1,8 grados (MeOH, c=8,4)
95	Hidrocloruro de (S)-1-(2,5-difluoro-fenil)-4-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol	190-192°C. Encontrado para $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$.1,0 HCl: C, 54,04; H, 3,98; N, 10,31; F, 14,08; Cl, 8,84 $[\alpha]_D^{24}$ = +3,7 grados (MeOH, c=8,4)
96	Hidrocloruro de (±)-1-(3,4-difluoro-fenil)-5-fluoro-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=362,2 Encontrado para $C_{19}H_{18}F_3N_3O$1,1,0 HCl; C, 57,19; H, 4,79; N, 10,42; F, 13,95; Cl, 8,95 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ ppm 1,5 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,9 (m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 3,3 (m, 1 H), 3,5 (m, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 7,3 (td, J=9,2, 2,6 Hz, 1 H), 7,4 (m, 3 H), 7,6 (m, 1 H), 7,7 (dd, J=9,3, 3,9 Hz, 1 H).

160

162

97	Hidrocloruro de 1-(3,4-difluoro-fenil)-5-fluoro-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=348,1 Encontrado para $C_{18}H_{18}F_3N_3O1$, 1,1 HCl. 0,35 H_2O; C, 54,58; H, 4,17; N, 10,51; F, 14,08; Cl, 9,15 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) 6 ppm 2,1 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,2 (m, 1 H), 7,4 (td, J=9,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,6 (m, 3 H), 7,8 (m, 1 H), 7,9 (dd, J=9,0, 3,9 Hz, 1 H), 9,0 (bs, 2 H).
98	Maleato de (S)-(+)-4-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol	139-140°C. Encontrado para $C_{18}H_{17}F_2N_3O_2.C_4H_4O_4$: C, 57,54; H, 4,51; N, 9,04; F, 8,60 $[\alpha]_D^{24}$ = +3,2 grados (MeOH, c = 7,6)
99	Hidrocloruro de 5-fluoro-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1-piridin-2-il-1H-indazol	MS(APCI) M+1=327,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,9 (m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,3 (dd, J=10,5, 7,1 Hz, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 7,2 (ddd, J=6,7, 5,6, 1,0 Hz, 1 H), 7,5 (td, J=9,2, 2,6 Hz, 1 H), 7,6 (dd, J=8,2, 2,6 Hz, 1 H), 7,8 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,9 (m, 1 H), 8,5 (m, 1 H), 8,7 (dd, J=9,2, 4,5 Hz, 1 H), 8,8 (m, 1 H), 9,0 (m, 1 H).
100	Hidrocloruro de 4-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=330,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,3 (d, J=13,7 Hz, 2 H), 3,1 (ddd, J=12,8, 8,7, 3,7 Hz, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 5,1 (dt, J=7,9, 4,0 Hz, 1 H), 6,9 (dd, J=10,5, 7,8 Hz, 1 H), 7,1 (dd, J=8,4, 3,1 Hz, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,5 (m, 2 H), 7,6 (m, 1 H), 8,9 (s, 2H)
101	Hidrocloruro de 5-cloro-1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=328,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (m, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (dt, J=7,1, 3,5 Hz, 1 H), 7,3 (t, J=7,3 Hz, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,7 (m, 2 H), 7,8 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,9 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,9 (s, 2 H)
102	Hidrocloruro de 5-cloro-1-(2-fluoro-fenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=346,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 3,1 (ddd, J=12,4, 8,0, 3,8 Hz, 2 H), 3,3 (dd, J=8,1, 3,9 Hz, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,3 (dd, J=9,0, 3,4 Hz, 1 H), 7,4 (ddd, J=8,3, 5,3, 3,3 Hz, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,6 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,9 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 9,0 (s, 2 H)
103	Hidrocloruro de 4-fluoro-1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=312,1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,1 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (ddd, J=12,7, 8,7, 3,5 Hz, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 5,1 (ddd, J=7,4, 4,2, 3,8 Hz, 1 H), 6,9 (dd, J=10,5, 7,8 Hz, 1 H), 7,3 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 7,4 (td, J=8,2, 5,1 Hz, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,7 (m, 2 H), 8,9 (s, 2 H)
104	Hidrocloruro de (S)-(-)-1-fenil-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina	MS(APCI) M+1=309 247-249°C. Encontrado para $C_{18}H_{20}N_4O$.HCl: C, 62,41; H, 5,96; N, 16,01; Cl, 10,50 $[\alpha]_D^{24}$ = -14,3 grados (MeOH, c=5,3)
105	Hidrocloruro de (S)-(+)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina	MS(APCI) M+1=311 109-115 °C (descomposición) Encontrado para $C_{17}H_{18}N_4O_2$.HCl.0,25H_2O: C, 58,07; H, 5,52; N, 15,86; Cl, 10,06 $[\alpha]_D^{24}$ = +5,7 grados (MeOH, c=7,2)

161

~~163~~

106	L-Tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=150, 311 ^{1}H NMR (DMSO) δ ppm 7,7 (d, 1 H), 7,6 (t, 1 H), 7,47,5 (m, 3H), 7,3-7,4 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,2 (t, 1 H), 5,1 (m, 1 H), 3,3 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,0 (m, 2H).
107	L-Tartrato de (S)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=344 181-182°C.
108	Hidrocloruro de 1-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=348,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,3 (dd, J=9,0, 3,7 Hz, 1 H), 7,4 (m, 3 H), 7,6 (m, 2 H), 8,9 (bs, 2 H).
109	Hidrocloruro de 1-(2,6-difluoro-fenil)-4-fluoro-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=348,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,0 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,0 (dd, J=10,4, 7,7 Hz, 1 H), 7,5 (td, J=8,2, 5,1 Hz, 1 H), 7,6 (m, 3 H), 7,8 (ddd, J=11,8, 7,2, 2,2 Hz, 1 H), 8,9 (s, 1 H).
110	Hidrocloruro de (S)-1-(2,6-difluoro-fenil)-4-fluoro-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=362,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,3 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,8 (t, J=12,0 Hz, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,3 (m, 2 H), 7,0 (dd, J=10,3, 7,6 Hz, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,6 (m, 3 H), 7,8 (ddd, J=11,8, 7,1, 2,1 Hz, 1 H), 8,8 (s, 1 H).
111	Hidrocloruro de (S)-1-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol	MS(APCI) M+1=362,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,9 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,2 (d, J=12,9 Hz, 1 H), 3,4 (dd, J=12,6, 3,0 Hz, 1 H), 4,3 (m, 2 H), 7,3 (dd, J=9,2, 3,8 Hz, 1 H), 7,4 (m, 3 H), 7,6 (m, 2 H), 9,0 (bs, 2 H).

Ejemplo 112 - L-Tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol.

A. Preparación del éster *terc*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico. Se enfrió a -10 °C una solución en agitación de 250 g (1,24 mol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico en 2,3 litros de diclorometano. Se añadieron 188 g (1,86 mol) de trietilamina en una corriente fina a lo largo de un periodo de 20 minutos. No hubo ningún cambio significativo de temperatura. La solución resultante se agitó a –10 °C durante 30 minutos y después se añadieron 172 g (1,50 mol) de cloruro de metanosulfonilo gota a gota a lo largo de un periodo de 30 minutos. La temperatura subió a 0 °C durante la adición. La suspensión resultante se agitó a temperaturas que alcanzaron los 21 °C a lo largo de las siguientes 18 horas. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con 800 ml de acetato de etilo. Se añadieron los lavados al filtrado que se concentró hasta aproximadamente 2 litros. La suspensión residual se diluyó con 1 litro de acetato de etilo y se filtró. Se lavó el sólido con 500 ml de acetato de etilo. Se añadieron los lavados al filtrado que se pasó a través de un lecho de gel

de sílice (230-400 mallas) que contiene 350 g de adsorbente. Se lavó el lecho con 600 ml de acetato de etilo. Se añadieron los lavados al filtrado que se concentró hasta aproximadamente 800 ml y se diluyó con 400 ml de hexano. La suspensión se agitó a -10 °C durante 2 horas y se filtró. Se lavó el sólido con acetato de etilo:hexano (2:1, 300 ml) y se exprimió a sequedad con succión. Por el posterior secado en vacío a 32 °C durante 19 horas se obtuvieron 307 g (89 %) de producto.

B. Preparación de la N'-(2-fluorofenil)hidrazida del ácido 2-aminobenzoico. A una suspensión en agitación de 845 g (5,03 mol) de hidrocloruro de (2-fluorofenil)hidrazina al 97 %, en 7,6 litros de etanol a 21-22 °C, se añadieron en una forma de corriente 563 g (5,57 mol) de trietilamina a lo largo de un periodo de 20 minutos. Inicialmente se formó un gas blanquecino. La mezcla oscura resultante se agitó a 21 °C durante 20 minutos y después se añadieron 854 g (5,03 mol) de 1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona al 96 %. La mezcla resultante se calentó a reflujo (78 °C) a lo largo de la siguiente hora. Durante este periodo, se observó un vigoroso desprendimiento de gas. Se mantuvo el reflujo durante 2 horas y después la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se recogió el sólido por filtración, se lavó una vez con 150 ml de etanol, después una vez con 150 ml de etanol:acetato de etilo (1:1), y se exprimió a sequedad con succión. Por el posterior secado en vacío a 35 °C durante 7 horas se obtuvieron 498 g (40 %) de producto. Se obtuvo una segunda recogida de 51 g (4 %) de material desde las aguas madres.

C. Preparación de 1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-ol. Se calentó a 55 °C una suspensión en agitación de 105 g (0,429 mol) de N'-(2-fluorofenil)hidrazida del ácido 2-aminobenzoico en 1250 ml de etanol y 1250 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se añadió gota a gota una solución de 59 g (0,858 mol) de nitrito de sodio en 200 ml de agua a lo largo de un periodo de 30 minutos. Aproximadamente 10 minutos después de la adición empezó a separarse un sólido. Se continuó con el calentamiento externo hasta que la temperatura de reacción alcanzó los 65 °C y después se paró. La temperatura permaneció a 65-68 °C durante la adición y el desprendimiento de gas llegó a ser vigoroso aproximadamente a la mitad de la adición. Hacia el final de la adición, el desprendimiento del gas se hizo más lento y la temperatura cayó por debajo de 65 °C. Se reaplicó el calentamiento externo y se agitó la mezcla a 70 °C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a -10 °C y se filtró. Se lavó el sólido una vez con 50 ml de etanol, después una vez con 100 ml de agua, y se exprimió a sequedad con succión. Por el secado en vacío a 35 °C durante 7 horas se obtuvieron 92 g (94 %) de producto.

D. Preparación del éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-iloxi]piperidin-1-carboxílico. A una solución en agitación de 173 g (0,76

mol) de 1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-ol en 1,5 litros de N, N-dimetilformamida a temperatura ambiente se añadieron 371 g (1,14 mol) de carbonato de cesio. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadieron 230 g (0,83 mol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico. Se agitó la mezcla resultante a 85-90 °C durante 17 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró en vacío hasta aproximadamente 1 litro. Se sofocó el residuo mediante la adición gota a gota de 500 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se vertió sobre 2,5 litros de hielo-agua con agitación. La mezcla resultante se extrajo una vez con 1,5 litros de diclorometano y después dos veces con 0,75 litros de diclorometano en porciones. Durante estas extracciones tuvo lugar algo de formación de emulsión. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío hasta un aceite. Se utilizó una bomba de vacío para separar la N,N-dimetilformamida restante. Se recogió el residuo en 1,2 litros de éter. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se filtró. Se lavó el sólido insoluble con éter y los lavados se añadieron al filtrado. Se secó el sólido en vacío a 30 °C durante 6 horas para obtener 11,6 g de 1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-ol recuperado. El filtrado se concentró en vacío hasta 268 g (86 %) del producto como un aceite rojo, viscoso.

E. Preparación de hidrocloruro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. A una solución en agitación de 187 g (0,456 mol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-3-iloxi]piperidin-1-carboxílico en 600 ml de acetato de etilo, se añadieron gota a gota 300 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano a lo largo de un periodo de 30 minutos. La temperatura subió a 24 °C desde 21 °C durante la adición. Cuando la adición fue completa, se observó desprendimiento de gas y la temperatura subió a 28 °C. Se utilizó un baño de agua fría para bajar la temperatura a 18 °C. Después de agitación durante aproximadamente 40 min, se empezó a separar un sólido. Se continuó la agitación a 18-20 °C durante 3 horas y después a -10 °C (baño de hielo-acetona) durante 1 hora. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con 60 ml de acetato de etilo y se exprimió a sequedad con succión. Por secado adicional en vacío a 30 °C durante 16 horas se obtuvieron 87,3 g (55 %) de producto. El filtrado y los lavados reunidos se concentraron en vacío hasta casi sequedad. Se recogió el residuo en 250 ml de acetato de etilo y la suspensión se agitó a -10 °C durante 2 horas. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con 30 ml de acetato de etilo y se exprimió a sequedad con succión. Por secado adicional en vacío a 30 °C durante 16 horas se obtuvieron 23,2 g adicionales (15 %) de producto. Rendimiento total = 110,5 g (70 %). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm: 7,7 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 2H), 7,25 (m,

1 H), 7,2 (t, 1 H), 5,2 (m, 1 H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,2-2,3 (m, 2H).

F. Preparación de L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. Una mezcla de 276 g (0,794 mol) de hidrocloruro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol, en 525 ml de tetrahidrofurano y 3,0 litros de agua, se agitó hasta que se disolvió la mayor parte (>98 %) del sólido. Se filtró de la solución la pequeña cantidad de material insoluble. Al filtrado en agitación se añadieron lentamente 135 g (1,28 mol) de carbonato de sodio. Se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 5 minutos y después se extrajo dos veces con 2 litros de éter y después una vez con 1 litro de éter. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío a sequedad. El aceite residual viscoso (236 g, 96 %) se disolvió en 600 ml de tetrahidrofurano. Se añadió a la solución de tetrahidrofurano en agitación una solución de ácido L-tartárico en 2,4 litros de agua. La solución resultante se concentró en vacío para eliminar el tetrahidrofurano mientras se separaba un sólido. La suspensión resultante se agitó a 5 °C durante 1 hora y se filtró. Se lavó el sólido una vez con 30 ml de tetrahidrofurano, después una vez con 100 ml de agua, y se exprimió a sequedad con succión. Por secado adicional en vacío a 35 °C durante 16 horas se obtuvieron 234,8 g (67 %) de producto. Se obtuvo una segunda recogida de 35.5 g (10 %) de material desde las aguas madres. Rendimiento total = 270,3 g (77 %). ^{1}H NMR (DMSO) δ ppm: 7,7 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,4-7,5 (m, 3H), 7,3-7,4 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,2 (t, 1 H), 5,1 (m, 1 H), 3,3 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,0 (m, 2H).

Ejemplo 113. Síntesis de sales de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol.

A. L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. Se añadieron 65,9 mg de ácido L-tartárico a 136,68 mg de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (aceite límpido) en 12,45 ml de metanol. Se puso la mezcla bajo una corriente de N_2 gas hasta que quedó solamente aproximadamente 1 ml de solución. Se observó la precipitación de la sal durante esta etapa. Se añadieron aproximadamente 5 ml de acetona y la subsiguiente solución se agitó después brevemente (~2 min). Se recogió un sólido blanco usando filtración a vacío con un filtro de membrana. Se secó el sólido en un desecador a vacío a temperatura ambiente (no se controló la presión).

B. edisilato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. Se añadieron 3,145 mg de ácido etanodisulfónico a 0,56 ml de una solución de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol en MeOH (metanol) (concentración = 10,3 mg/ml). Se calentó la solución y se agitó en viales sin tapar y después se puso bajo una corriente de N_2 gas. Se repitieron estas etapas hasta que quedaron aproximadamente

0,100 ml o menos de solución. Se añadieron después aproximadamente 0,500 ml de MTBE (metil-*terc*-butil-éter). Se observó precipitación y la suspensión se tapó y se agitó durante 3 horas o menos. El vial se destapó después y se dejó en agitación durante aproximadamente 16 horas. Quedó un sólido blanco seco.

C. fumarato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. Se añadieron 2,162 mg de ácido fumárico a 0,58 ml de una solución de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol en MeOH (concentración = 10,3 mg/ml). Se calentó la solución y se agitó en viales destapados y después se puso bajo una corriente de N_2 gas. Se repitieron estas etapas hasta que quedaron aproximadamente 0,100 ml o menos de solución. Después se añadieron aproximadamente 0,500 ml de MTBE. Se observó precipitación y la suspensión se tapó y se agitó durante 3 horas o menos. El vial se destapó después y se dejó en agitación durante aproximadamente 16 horas. Quedó un sólido blanco seco.

D. hidrobromuro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. Se añadieron 4,840 mg de ácido bromhídrico concentrado a 0,89 ml de una solución de 1-(2fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol en MeOH (concentración = 10,3 mg/ml). Se puso la solución bajo una corriente de N_2 gas hasta que no quedó nada de disolvente. Se añadieron aproximadamente 0,5 ml de MTBE y se dejó la muestra abierta y en agitación durante la noche. Después de la recuperación quedó un sólido blanco.

E. hemi-L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. Se añadieron 9,94 mg de ácido L-tartárico a 4 ml de una solución de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol en MeOH (concentración = 10,3 mg/ml). Se puso la solución bajo una corriente de N_2 gas hasta que quedaron solamente aproximadamente 0.2 ml de solución. Se añadieron después aproximadamente 0,75 ml de IPA (alcohol isopropílico) y se volvió a poner la solución bajo la mencionada corriente de gas durante menos de 1 minuto. Se observó precipitación y se tapó la suspensión. Se agitó la suspensión durante la noche, y la solución se convirtió en un gel. Se añadieron aproximadamente 3 ml de acetona y se observó precipitación. Se recogió un sólido sobre un filtro de membrana usando filtración a vacío.

F. L-malato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. Se añadieron 2,383 mg de ácido L-málico a 0,55 ml de una solución de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol en MeOH (concentración = 10,3 mg/ml). Se calentó la solución y se agitó en viales sin tapar y después se colocó bajo una corriente de N_2 gas. Se repitieron estas etapas hasta que quedaron aproximadamente 0,100 ml o menos de solución. Después se añadieron aproximadamente 0,500 ml de MTBE. Se observó precipitación y la suspensión se tapó y se agitó durante 3 horas o menos. Se observaron

esferas de gel y no se vio ningún sólido. El vial se destapó después y se dejó en agitación durante aproximadamente 16 horas. Quedó un sólido blanco seco. Los siguientes intentos de repetir este procedimiento a mayor escala no generaron material sólido.

G. fosfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. Se añadieron 2,09 mg de ácido fosfórico concentrado a 0,58 ml de una solución de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol en MeOH (concentración = 10,3 mg/ml). Se calentó la solución y se agitó en viales sin tapar y después se colocó bajo una corriente de N_2 gas. Se repitieron estas etapas hasta que quedaron aproximadamente 0,100 ml o menos de solución. Después se añadieron aproximadamente 0,500 ml de MTBE. Se observó precipitación y la suspensión se tapó y se agitó durante 3 horas o menos. El vial se destapó después y se dejó en agitación durante aproximadamente 16 horas. Quedó un sólido blanco seco.

H. sulfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. Se añadieron 1,9 mg de ácido sulfúrico concentrado a 0,58 ml de una solución de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol en MeOH (concentración = 10,3 mg/ml). Se calentó la solución y se agitó en viales sin tapar y después se colocó bajo una corriente de N_2 gas. Se repitieron estas etapas hasta que quedaron aproximadamente 0,100 ml o menos de solución. Después se añadieron aproximadamente 0,500 ml de MTBE. Se observó precipitación y la suspensión se tapó y se agitó durante 3 horas o menos. El vial se destapó después y se dejó en agitación durante aproximadamente 16 horas. Quedó un sólido blanco seco.

I.

Se añadieron alícuotas de ácido cítrico, ácido bencénico, ácido canforsulfónico, y ácido metanosulfónico a alícuotas equimolares de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol similarmente a los métodos mencionados antes. No se generaron sólidos usando estas condiciones.

Ejemplo 114. Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

Los espectros experimentales de difracción de rayos X en polvo de varias sales de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol del ejemplo 114 se determinaron utilizando un difractométro de rayos x en polvo Bruker D8 con sistema GADDS (General Area Diffraction Detector System) C2 con una única configuración de espejo Goebel. Los barridos se realizaron con el detector a 15,0 cm. Theta 1, o el colimador, estaba a 7° y Theta 2, o el detector, estaba a 17°. El eje del barrido fue 2-omega con una amplitud de 3°. Al final de cada barrido theta 1 está a 10° y theta 2 está a 14°. Las muestras se ensayaron durante 60 segundos a 40 kV y 40 mA con radiación CuKa (λ= 1,5419 Å). Los barridos se integraron de 6,4° a 41° 2q. Las muestras se analizaron en soportes de

muestras ASC-6 adquiridos de Gem Dugout (State College, PA). Se pusieron las muestras en la cavidad del medio del soporte de muestras, y se aplanaron con una espátula hasta que quedaron igualadas con la superficie del soporte. Todos los análisis se realizaron a temperatura ambiente (generalmente 20 °C - 30 °C). Se evaluó el barrido usando el software DiffracPlus, release 2003, con Eva version 9,0,0,2. Los espectros PXRD se registran en las figuras 1-8: L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 1); edisilato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 2); fumarato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 3); hidrobromuro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 4); hemi-L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 5); L-malato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 6); fosfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 7); y sulfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol (Figura 8).

Los sumarios de los valores del ángulo (2 theta) y de los valores de la intensidad (como % del valor del pico más alto) se registran en las tablas 1-8 a continuación.

Tabla 1

L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol

Ángulo (2 theta)	**Intensidad** %	**Ángulo** (2 theta)	**Intensidad** %
37,8°	16,7	17,9°	22,2
33,8°	17,5	23,8°	22,6
16,8°	17,5	20,1°	23,4
11,9°	17,6	26,0°	27,6
13,2°	18,5	23,2°	28,6
29,0°	18,9	29,6°	30
19,5°	20,9	21,4°	30,5
27,6°	21	22,0°	37,3
31,9°	21,1	20,9°	49,4
25,5°	21,7	18,6°	100

Tabla 2

edisilato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol

Ángulo (2 theta)	**Intensidad** %	**Ángulo** (2 theta)	**Intensidad** %
33,0°	26,8	19,0°	56,2

15,7°	27,3	25,5°	57,9
12,4°	27,4	24,1°	58,2
14,1°	34,1	11,6°	79,5
28,2°	35	22,5°	94,8
30,1°	39	20,0°	97,5
17,3°	46,4	21,2°	100
27,1°	46,7		

169

Tabla 3

fumarato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol

Ángulo (2 theta)	**Intensidad %**	**Ángulo** (2 theta)	**Intensidad %**
12,7°	22	15,9°	36,3
31,5°	24,6	29,5°	45,8
11,7°	25,3	28,4°	50,4
27,8°	29,6	25,3°	52,2
22,4°	31	18,1°	67,9
26,6°	31	24,6°	70,6
20,9°	35,1	20,1°	85,8
17,2°	36,1	23,2°	100

Tabla 4

hidrobromuro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol

Ángulo (2 theta)	**Intensidad %**	**Ángulo** (2 theta)	**Intensidad %**
18,0°	20,5	25,6°	37,9
21,6°	20,5	12,6°	38,1
38,0°	22,2	29,3°	44,3
15,4°	23,8	20,1°	57,7
14,1°	25	24,0°	67,9
30,4°	25,8	23,8°	70,3
26,3°	28,1	16,8°	71,2

33,6°	32	25,1°	92,7
28,0°	34,9	20,9°	100

Tabla 5

hemi-L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol

Ángulo (2 theta)	**Intensidad %**	**Ángulo** (2 theta)	**Intensidad %**
10,3°	24,9	24,7°	15,7
14,9°	51,3	25,6°	14,4
15,7°	10,2	27,7"	8,6
17,0°	23,8	29,8°	16,7
19,0°	100	32,6°	9,9
20,5°	20,3	34,5°	15,2
21,6°	58,9	36,2°	12,5
22,7°	20,7	39,2°	8,7
23,9°	32,7		

Tabla 6

L-malato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol

Ángulo (2 theta)	**Intensidad %**	**Ángulo** (2 theta)	**Intensidad %**
36,8°	16,9	27,3°	28,9
24,5°	17,7	14,7°	34,7
26,3°	20,7	20,9°	34,8
28,7°	20,8	11,4°	36,1
12,2°	21,5	19,2°	39,9
25,2°	22,3	16,7°	50,1
23,1°	23	21,9°	51,3
18,2°	24,5	21,5°	51,5
30,4°	25,1	20,1°	100

Tabla 7

fosfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol

Ángulo (2 theta)	Intensidad %	Ángulo (2 theta)	Intensidad %
12,1°	20,2	15,6°	34,9
34,7°	20,3	26,9°	43,1
14,0°	20,7	22,8°	46,5
30,9°	21	20,0°	48,1
25,6°	22,2	27,3°	49,3
29,3°	23,5	17,9°	56,3
33,4°	28	21,2°	72,5
16,9°	32,1	24,3°	74,2
20,6°	34,6	23,2°	100

Tabla 8

sulfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol

Ángulo (2 theta)	Intensidad %	Ángulo (2 theta)	Intensidad %
26,7°	14,8	15,0°	32,6
27,6°	16	20,0°	35,7
17,2°	19,3	18,3	37,9
21,4°	20,6	23,0°	44,1
25,4°	21,5	24,3°	44,5
29,7°	24,4	20,2°	49,8
16,4°	27,9	12,1°	100

Ejemplo 115. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se llevó a cabo la calorimetría diferencial de barrido (DSC) en las sales L-tartrato, edisilato, fumarato, hidrobromuro, hemi L-tartrato, L-malato, fosfato, y sulfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol del ejemplo 113 en un TA Instruments DSC Q1000 V8,1 Build 261 (TA Instruments, New Castle, DE). Las muestras se prepararon pesando 2-4 mg de muestra en un pocillo de aluminio que después se tapó con una tapadera de aluminio con orificios (TA Instruments partes nos. 900786,901 (fondos) y 900779,901 (parte superior)). Se analizaron los datos usando Universal Analysis 2000 para Windows 95/98/2000/NT/Me/XP versión 3,8B, Build 3,8,019.

La tasa de incremento de temperatura durante todos los experimentos fue la

misma para todas las muestras excepto para la sal L-tartrato. Los experimentos empezaron a temperatura ambiente y se calentó la muestra a 20 °C/minuto bajo una purga de gas nitrógeno (el caudal fue de 50 ml/min). La sal L-tartrato se calentó a 10 °C/minuto.

Las sales edisilato, hidrobromuro, hemi L-tartrato, y sulfato se calentaron a 350 °C. Las sales fumarato, L-malato, y fosfato se calentaron a 250 °C. La sal L-tartrato se calentó a 300 °C. Las apariciones de los puntos de fusión (°C) para las sales se registran en la Tabla 9:

Tabla 9

NOMBRE	Aparición del punto de fusión (°C)
L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	199,98°C
edisilato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	no está claro
fumarato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	185,68°C
hidrobromuro de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	134,46°C
hemi L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol -	178,74°C
L-malato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	145,55°C
fosfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	192,97°C
sulfato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol	no está claro

Ejemplo 116. Datos de rayos X del cristal único y PXRD calculada para L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. La estructura de cristal único de L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol se resolvió a partir del material sintetizado como se ha descrito antes en el ejemplo 113. Los datos se recogieron a temperatura ambiente usando un difractómetro APEX (Bruker-AXS). La estructura se resolvió en el grupo del espacio ortorrómbico $P2_1$ con Z=4 (a =9,585(3)) Å, b = 14,978(5)) Å, c = 14,952(5)) Å. La resolución de la estructura contiene dos pares de

contraiones de la forma libre del L-tartrato en la unidad asimétrica. Los átomos de hidrógeno localizados en los hetero-átomos se encontraron experimentalmente, los restantes átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas. La estructura cristalina demuestra que hay un contraión de L-tartrato por cada 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)1H-indazol.

La estructura cristalina (no mostrada) es consistente con la fórmula molecular de L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol. El modelo final fue refinado hasta una buena conformidad de 1,009 con R_1=0,0481 (I>2sigma(I)) y wR_2=0,0863(1>2sigma(I)). La estereoquímica de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol se determinó a partir de la conocida estereoquímica del contraión de L-tartrato. Un modelo PXRD calculado se obtuvo de la serie de software de Material Studios (Figura 16) usando un refinamiento Reitveld. A continuación en la Tabla 10 se detalla un sumario de los valores del ángulo (2 theta) y de los valores de la intensidad (como % del valor del pico más alto) a partir del espectro calculado.

Tabla 10

Ángulo (2 theta)	**Intensidad %**	**Ángulo** (2 Theta)	**Intensidad %**
20,1°	16,0	20,7°	21,1
21,2°	16,5	23,4°	21,3
29,7°	17,1	20,9°	31,9
21,4°	19,2	13,2°	32,7
17,9°	20,0	11,8°	66,1
22,1°	20,7	18,7°	100,0

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Unión al receptor hNET:

Se prepararon pastas celulares de células HEK-293 transfectadas con un cDNA humano transportador de norepinefrina. Se resuspendieron las pastas de células en 400 a 700 ml de tampón de ensayo Krebs-HEPES (HEPES 25 mM, NaCl 122 mM, KCl 3 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, $CaCl_2$ 1,3 mM, y glucosa 11 mM, pH 7,4) con un homogenizador Politron ajustado a 7 durante 30 segundos. Hasta que se utilizaron, se mantuvieron en nitrógeno líquido alícuotas de membranas (5 mg/ml, de proteína).

El ensayo de unión se realizó en placas Beckman de polipropileno con pocillos con un volumen total de 250 µl que contiene: el compuesto de ensayo (10^{-5} a 10^{-12}M), membranas celulares, y [^{125}I]RTI-55 50 pM (Perkin Elmer, NEX-272; actividad específi-

ca 2200 Ci/mmol). Se incubó la reacción con agitación suave durante 90 minutos a temperatura ambiente y se terminó por filtración a través de placas filtrantes Whatman GF/C usando un recolector Brandel de placas de 96 pocillos. El fluido de centelleo (100 µl) se añadió a cada pocillo, y se determinó el [^{125}I]-RTI-55 unido usando un contador de placas Wallac Trilux Beta Plate Counter. Los compuestos de ensayo se analizaron por duplicado, y la unión específica se definió como la diferencia entre la unión en presencia y en ausencia de desipramina 10 µM.

Se usaron los software Excel y GrafPad Prism para el cálculo y análisis de los datos. Los valores IC_{50} se convirtieron en valores K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Los valores K_i (nM) para el hNET se registran a continuación en la Tabla 11,

Unión al receptor hSERT

Se prepararon pastas de células de células HEK-293 transfectadas con un cDNA humano transportador de serotonina. Se resuspendieron las pastas de células en 400 a 700 ml de tampón de ensayo Krebs-HEPES (HEPES 25 mM, NaCl 122 mM, KCl 3 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, $CaCl_2$ 1,3 mM, y glucosa 11 mM, pH 7,4) con un homogenizador Politron ajustado a 7 durante 30 segundos. Hasta que se utilizaron, se mantuvieron en nitrógeno líquido alícuotas de membranas (~2.5 mg/ml de proteína).

Los ensayos se realizaron en placas FlashPlates pre-recubiertas con PEI al 0,1 % en un volumen total de 250 µl que contiene: el compuesto de ensayo (10^{-5} a 10^{-12}M), membranas celulares, y [^{125}I]RTI-55 50 PM (Perkin Elmer, NEX-272; actividad específica 2200 Ci/mmol). Se incubó la reacción y se agitó suavemente durante 90 minutos a temperatura ambiente y se terminó por la separación del volumen de ensayo. Se cubrieron las placas, y se determinó el [^{125}I]-RTI-55 unido usando un contador de placas Wallac Trilux Beta Plate Counter. Los compuestos de ensayo se analizaron por duplicado, y la unión específica se definió como la diferencia entre la unión en presencia y en ausencia de citalopram 10 µM.

Se usaron los software Excel y GrafPad Prism para el cálculo y análisis de los datos. Los valores de IC_{50} se convirtieron en valores de K_i utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff. Los valores K_i (nM) para el hSERT se registran a continuación en la Tabla 11.

Tabla 11

Ej. #	NET K_i	SERT K_i	Ej. #	NET K_i	SERT K_i	Ej. #	NET K_i	SERT K_i
1	3,14	51,11	29	4055,00	342,30	57	18,13	52,19
2	9,28	1622,00	30	4,44	64,64	58	55,98	133,60

3	3,40	831,50	31	6,58	133,50	59	69,14	32,72
4	3,00	270,33	32	3,41	33,56	60	221,00	76,75
5	84,00	1607,00	33	19,16	197,90	61	20,43	21,67
6	1,65	191 50	34	30,02	80,95	62	495,00	313,80
7	5,30	54,72	35	24,04	82,60	63	39,54	19,42
8	5,19	39,03	36	5,16	82,72	64	512,40	271,90
9	5,63	81,57	37	6,05	104,80	fi5	327,0	81,22
10	14,30	36,09	38	6,09	104,80	65	4327,00	81,22
11	13,96	279,00	39	9,57	34,35	67	19,72	190,50
12	12,50	1010,00	40	5,02	30,75	fi8	219,50	359,30
13	131,00	5289,00	41	299,00	79,66	69	98,03	339,40
14	13,05	100,37	42	25,86	80,99	70	33,58	199,50
15	329,00	1458,5	43	17,92	137,60	71	95,50	20,51
16	21,50	224,00	44	100,00	365,00	72	27,38	9,76
17	150,50	28,00	45	3,20	47,50	73	29,34	303,80
18	95,50	121,00	46	5-70	413,00	74	60,50	791,70
19	5,43	486,00	47	13,00	47,00	75	36,39	39,77
20	20,17	122,32	48	10,20	297,50	76	40,36	157,80
21	12,50	1120,50	49	98,50	20,50	77	24,81	49,55
22	25,69	68,22	50	5,20	1141,50	78	10,16	39,92
23	11,48	1526,75	51	11,86	53,74	79	32,81	23,72
24	9,65	5427,3	52	35,69	45,35	80	15,04	23,88
25	3,20	670,50	53	54,09	145,70	81	49,80	448,70
26	6,90	346,00	54	274,10	28,46	82	23,23	635,40
27	6,34	42,29	55	71,17	125,60	83	49,26	191,40
28	5,10	640,00	56	6,13	9,99	84	38,13	486,80
85	12,50	1007,00	96	49,53	172,30	107		
86	113,90	100,90	97	28,51	39,52	108	5,72	42,97
87	197,30	56,98	98	27,33	3856,50	109	46,17	279,00
88	16,26	88,08	99	319,20	258,70	110	16,33	422,50
89	22,43	402,80	100	4,63	101,50			
90	10,16	142,10	101	607,00	304,00			

125

177

91	7,88	610,20	102	71,54	129,30			
92	28,47	126,30	103	34,15	292,80			
93	16,35	224,50	104	89,00	1579,50			
94	40,25	848,75	105	294,25	239,75			
95	5,47	3465,67	106					

176

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

Los compuestos de la presente invención se pueden ensayar en cuanto a su capacidad para aliviar la alodinia mecánica inducida por capsaicina en un modelo de rata (por ejemplo, Sluka (2002) *J de Neuroscience,* 22(13): 5687-5693). Por ejemplo, un modelo de rata de alodinia mecánica inducida por capsaicina se realizó como sigue:

El día 0, ratas machos Sprague-Dawley (~150 g) en ciclo oscuro se colocaron en jaulas suspendidas con el piso de alambre y se dejó que se aclimataran durante 0,5 horas en una sala oscura, tranquila. El día 0 se determinó el umbral de retirada de la pata (PWT) en la pata trasera izquierda mediante una evaluación del pelo de Von Frey usando el método Dixon up-down. Después de la evaluación, se inyectó el músculo plantar de la pata trasera derecha con 100 µl de capsaicina (0,25 % (p/v) en etanol al 10 %, Tween 80 al 10 %, en solución salina estéril). El día 6 se determinó para cada animal el PWT de la pata trasera izquierda (contralateral del sitio de inyección). Los animales que en las prelecturas del día 6 tenían un PWT ≤ 11,7 g se consideraron respondedores alodínicos y se reagruparon de tal modo que cada jaula tenía valores medios de PWT similares.

Administración subcutánea:

El día 7, se administró subcutáneamente a los respondedores 30 mg del compuesto del ejemplo 7 por kg de peso corporal, 10 mg del compuesto del ejemplo 48 por kg de peso corporal, o vehículo solo. El vehículo era solución salina tamponada con fosfato que contiene 2 % de Cremofor® EL (BASF).

<u>Animales tratados con el Ejemplo 7 :</u>

Para los animales a los que se administró el compuesto del ejemplo 7, los valores contralaterales de PWT se determinaron 2 horas después de la dosis única, sin que el investigador conociera el esquema de dosificación.

Para cada animal, el valor PWT del día 6 se restó del valor PWT de las 2 horas para las dosis de 10 mg/kg para dar un valor delta PWT que representa el cambio en el PWT debido al tratamiento de 1 hora con el fármaco. Adicionalmente, el valor PWT del día 6 se restó del PWT del día 0 para dar la línea base de alodinia presente en cada animal. Para determinar el % de inhibición de la alodinia de cada animal normalizado

frente a los testigos con vehículo, se usa la siguiente fórmula: % de inhibición de la alodinia = 100 x (Delta PWT (fármaco) - media de Delta PWT (vehículo))/Línea base- media de Delta PWT (vehículo)).

La media de los valores en porcentaje de la inhibición de la alodinia (para ocho animales ensayados) se muestra en la Tabla 12. Los compuestos que presentan una inhibición mayor que el 30 % en el ensayo de alodinia se consideran activos.

Animales tratados con el Ejemplo 48:

Para los animales a los que se administró el compuesto del ejemplo 48, los valores contralaterales de PWT se determinaron 1 hora después de la dosis única, sin que el investigador conociera el esquema de dosificación.

Para cada animal, el valor PWT del día 6 se restó del valor PWT de la hora 1 para las dosis de 10 mg/kg para dar un valor delta PWT que representa el cambio en el PWT debido al tratamiento de 1 hora con el fármaco. Adicionalmente, el valor PWT del día 6 se restó del PWT del día 0 para dar la línea base de alodinia presente en cada animal. Para determinar el % de inhibición de la alodinia de cada animal normalizado frente a los testigos con vehículo, se usa la siguiente fórmula: % de inhibición de la alodinia = 100 x (Delta PWT (fármaco) - media de Delta PWT (vehículo))/Línea base- media de Delta PWT (vehículo)).

La media de los valores en porcentaje de la inhibición de alodinia (para ocho animales ensayados) se muestra en la Tabla 12 +/- el error estándar de la media (SEM). Los compuestos que presentan una inhibición mayor que el 30 % en el ensayo de alodinia se consideran activos.

Tabla 12

Ej. #	Dosis (mg de compuesto/kg de peso corporal)	% de inhibición de la alodinia +/- SEM
7	30 mg/kg	71,5+/- 4,6
48	10 mg/kg	74,9% +/- 14,8

Administración oral:

El día 7, se administró oralmente a los respondedores 30 mg del compuesto por kg de peso corporal, o vehículo solo. El vehículo era solución salina tamponada con fosfato que contiene HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) al 0,5 % y TWEEN™ 80 al 0,2 %. Los compuestos de ensayo se formularon en el vehículo para la administración. Los valores contralaterales de PWT se determinaron 2 horas después de la dosis única, ignorando el investigador el esquema de administración.

Para cada animal, el valor de PWT del día 6 se restó del valor de PWT a las 2

horas para dar un valor delta PWT que representa el cambio en el PWT debido al tratamiento de 2 horas con el fármaco. Adicionalmente, el valor PWT del día 6 se restó del PWT del día 0 para dar la línea base de alodinia presente en cada animal. Para determinar el % de inhibición de la alodinia de cada animal normalizado frente a los testigos con vehículo, se usa la siguiente fórmula: % de inhibición de la alodinia = 100 x (Delta PWT (fármaco) - media de Delta PWT (vehículo))/Línea base- media de Delta PWT (vehículo)).

La media de los valores en porcentaje de la inhibición de la alodinia (para ocho animales ensayados para cada compuesto) se muestra en la Tabla 13 +/- el error estándar de la media (SEM). Los compuestos que presentan una inhibición mayor que el 30 % en el ensayo de alodinia se consideran activos.

Tabla 13

Ej. #	% de inhibición +/- SEM
1	67,7 +/- 8,3
7	12,2 +/- 8,3
8	11,5 +/- 9,0
9	34,1 +/- 8,7
14	30,8 +/- 9,7
20	27,5 +/- 10,4
20	27,3 +/- 6,3
20	27,3+/-6,3
27	27,0 +/- 3,0
30	68,0 +/- 13
30	67,7 +/- 13,5
31	47,0 +/- 13,0
31	46,7 +/- 13,2
32	60,7 +/- 15,1
42	31,7 +/- 9,9
43	55,4 +/- 16,7
45	46,2 +/- 10,7
51	26,0 +/- 7,0

56	11,0 +/- 10,0
57	26,0 +/-23,0
57	25,7 +/- 22,8
100	8,7+/- 9,2

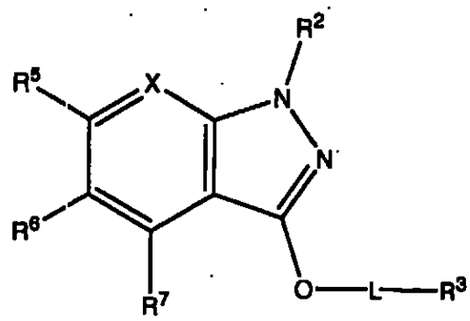
129
~~137~~

Se debe entender que los ejemplos y realizaciones descritos en esta memoria tienen fines ilustrativos solamente y que diferentes modificaciones o cambios con respecto a ellos pueden ser propuestos por las personas expertas en la técnica y se deben incluir dentro del espíritu y alcance de esta solicitud y dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patentes citadas en esta memoria se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los fines.

REIVINDICACIONES

180
182

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; donde:

X es N o $C(R^4)$;

R^2 es 2-piridinilo o fenilo, pudiendo estar dicho 2-piridinilo o dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halo, metilo, etilo, CF_3, metoxi, CH_2F, CHF_2, y CH_2OH;

L está ausente o es metileno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: 3-pirrolidinilo, 4-piperidinilo, 3-piperidinilo, y 2-morfolinilo; y

R^4, R^5, R^6, y R^7 son H; o tres de R^4, R^5, R^6, y R^7 son H y uno de R^4, R^5, R^6, y R^7 se selecciona del grupo que consiste en: halo, metoxi, y un alquilo C_1-C_3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es $C(R^4)$, R^2 es fenilo, y R^4, R^5, R^6, y R^7 son H; o tres de R^4, R^5, R^6, y R^7 son H y uno de R^4, R^5, R^6, y R^7 se selecciona del grupo que consiste en: halo, metoxi, y un alquilo C_1-C_3.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^4, R^5, R^6, y R^7 son H, y R^2 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y fluoro.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^3 es 3-pirrolidinilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que dicho compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo que consiste en:

(R)-1-(2,5-difluorofenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol;

(R)-1-(2,4-difluorofenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol;

(S)-1-(2,4-difluorofenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol;

(S)-(-)-1-(2-fluorofenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol;

(S)-1-(2,6-difluorofenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol;

(R)-1-fenil-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol; y

(S)-(-)-1-(2-fluorofenil)-3-(pirrolidin-2-iloxi)-1H-indazol.

6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^3 es 4-piperidinilo o 3-piperidinilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que dicho compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo que consiste en:

(±)-1-(2,5-difluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol;

1-(3-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol;

1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol;

1-(2,6-difluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol;

1-(2,5-difluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol;

(±)-1-(3-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol;

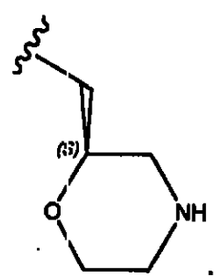
(S)-(-)-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol;

(S)-1-(2,6-difluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol; y

(S)-(-)-1-fenil-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol.

8. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^3 es 2-morfolinilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que -L-R^3 es:



10. El compuesto de la reivindicación 8, en el que dicho compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo que consiste en:

(S)-(+)-1-(2,5-difluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol;

(S)-1-(2,6-difluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol;

(S)-(+)-1-(2,4-difluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol;

(S)-(+)-1-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol; y

(S)-(+)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-indazol.

11. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en: halo, metoxi, y un alquilo C_1-C_3; y
R^2 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y fluoro.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R^3 es 3-pirrolidinilo.

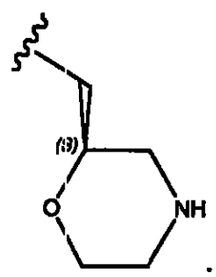
13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que dicho compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es (R)-1-(2,5-difluorofenil)-5-fluoro-3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol.

14. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R^3 es 4-piperidinilo o 3-piperidinilo.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que dicho compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es 1-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol.

16. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R^3 es 2-morfolinilo.

17. El compuesto de la reivindicación 6, en el que -L-R^3 es:



18. El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo que consiste en:
(S)-1-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol;
(S)-1 -(2,5-difluorofenil)-5-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol;
(S)-(+)-1-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol; y
(S)-(+)-5-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol.

19. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en: halo, metoxi, y un alquilo C_1-C_3; y
R^2 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y fluoro.

20. El compuesto de la reivindicación 17, en el que R^3 es 4-piperidinilo o 3-piperidinilo.

21. El compuesto de la reivindicación 18, en el que dicho compuesto o una

de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo que consiste en:

4-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol;

1-(2,5-difluorofenil)-4-fluoro-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol;

1-(2,4-difluorofenil)-4-fluoro-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol;

(S)-1-(2,5-difluorofenil)-4-fluoro-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol; y

(S)-4-fluoro-1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indazol.

22. El compuesto de la reivindicación 17, en el que R^3 es 2-morfolinilo.

23. El compuesto de la reivindicación 20, en el que dicho compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es (S)-1-(2,5-difluorofenil)-4-fluoro-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol.

24. 1-(2-Fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25. L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol.

26. Un método para tratar el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

27. Un método para tratar un trastorno o enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: dolor neuropático, incontinencia urinaria por estrés, ansiedad, depresión, y esquizofrenia, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

28. Un método para tratar la fibromialgia, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

29. Un método para tratar la fibromialgia, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de 1-(2-fluorofenil)-3(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30. Una composición farmacéutica que comprende:
una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

31. L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino.

32. El L-tartrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol cristalino de la reivindicación 31, que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2 theta ± 0,1 medidos usando radiación CuKα: 13,2, 11,8, y 18,7.

33. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad.

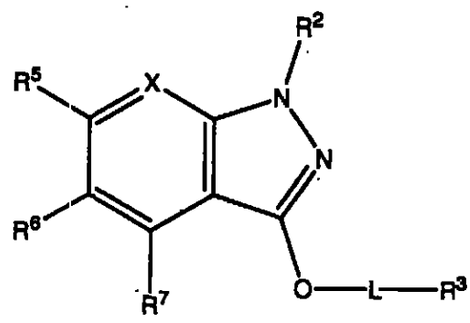
34. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: dolor neuropático, incontinencia urinaria por estrés, ansiedad, depresión, y esquizofrenia.

35. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibromialgia.

36. El uso de la reivindicación 35, en el que dicho compuesto es 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-iloxi)-1H-indazol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

RESUMEN

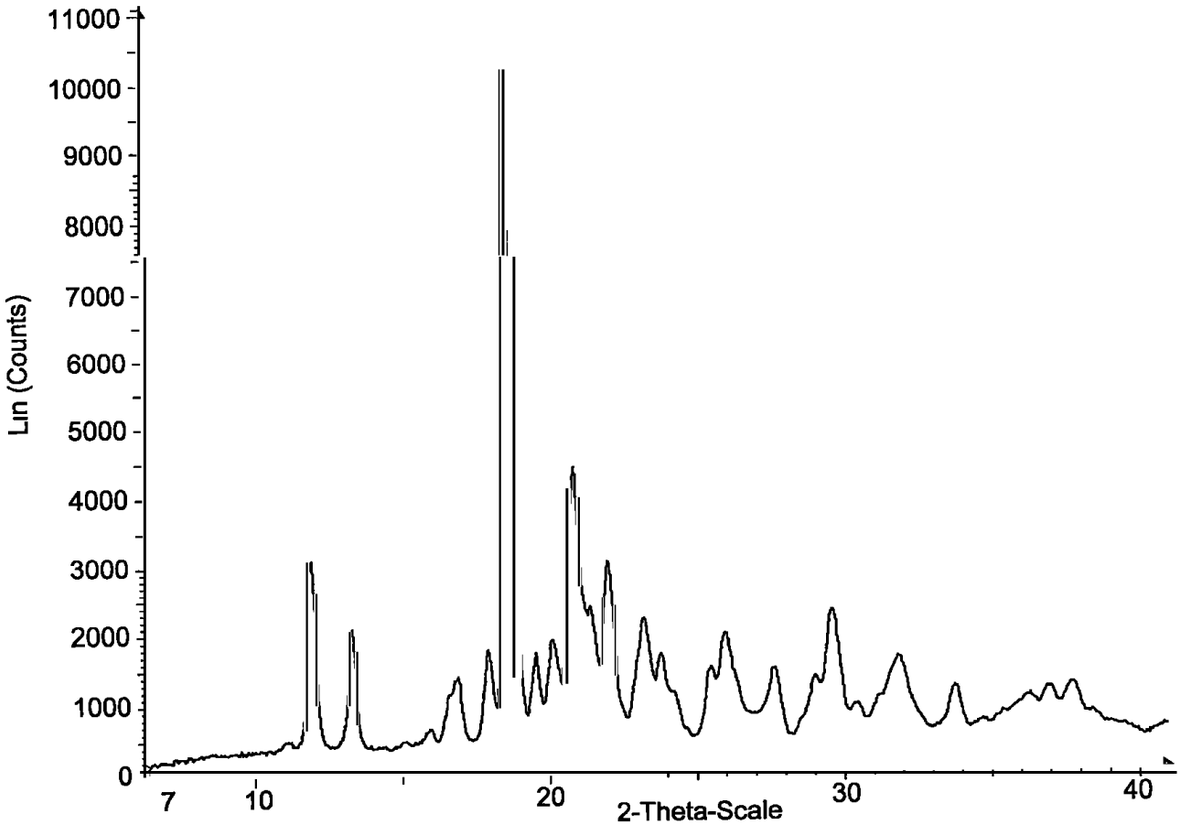
La presente invención proporciona compuestos de la fórmula I:



I

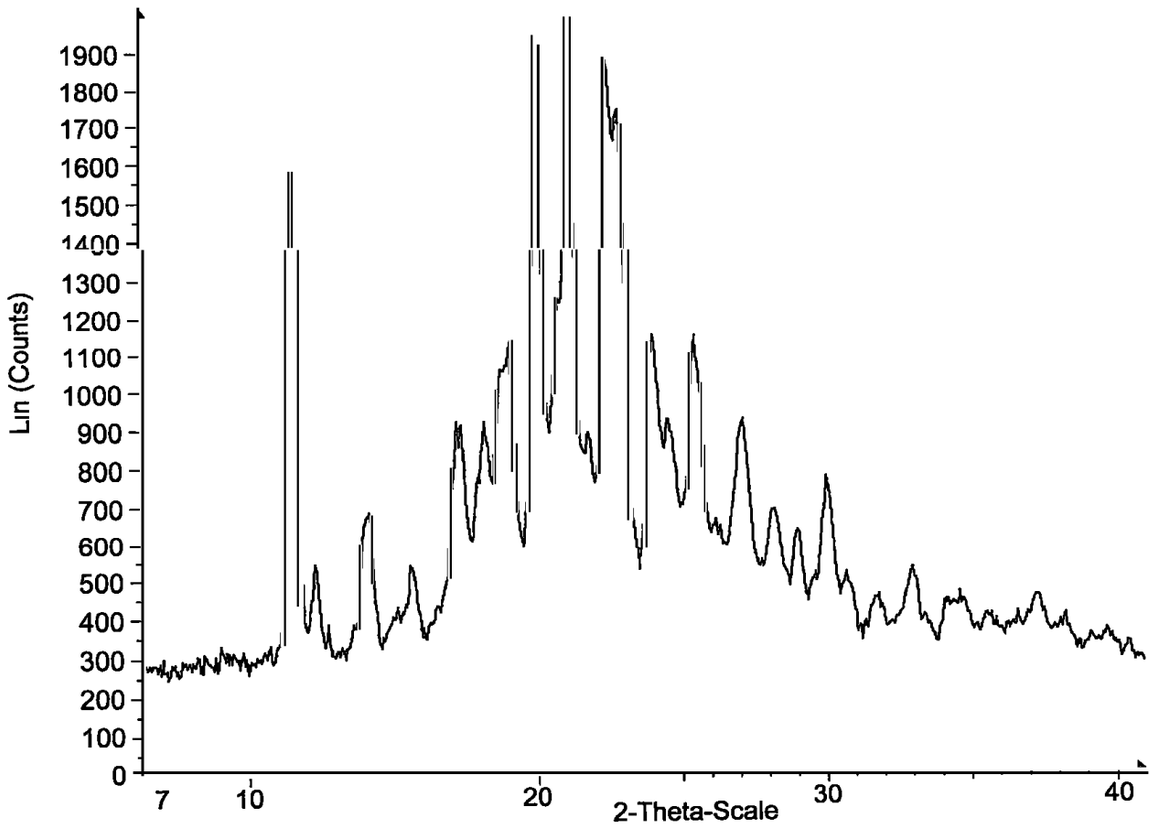
en los que R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X, y L tienen cualquiera de los valores definidos en la memoria descriptiva, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como agentes en el tratamiento de trastornos y enfermedades del sistema nervioso central incluyendo el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor neuropático, incontinencia urinaria, ansiedad, depresión, y esquizofrenia y fibromialgia. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la fórmula I.

FIG. 1


11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Lin (Counts)
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

187

FIG. 2


Lin (Counts)
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

189

FIG. 3

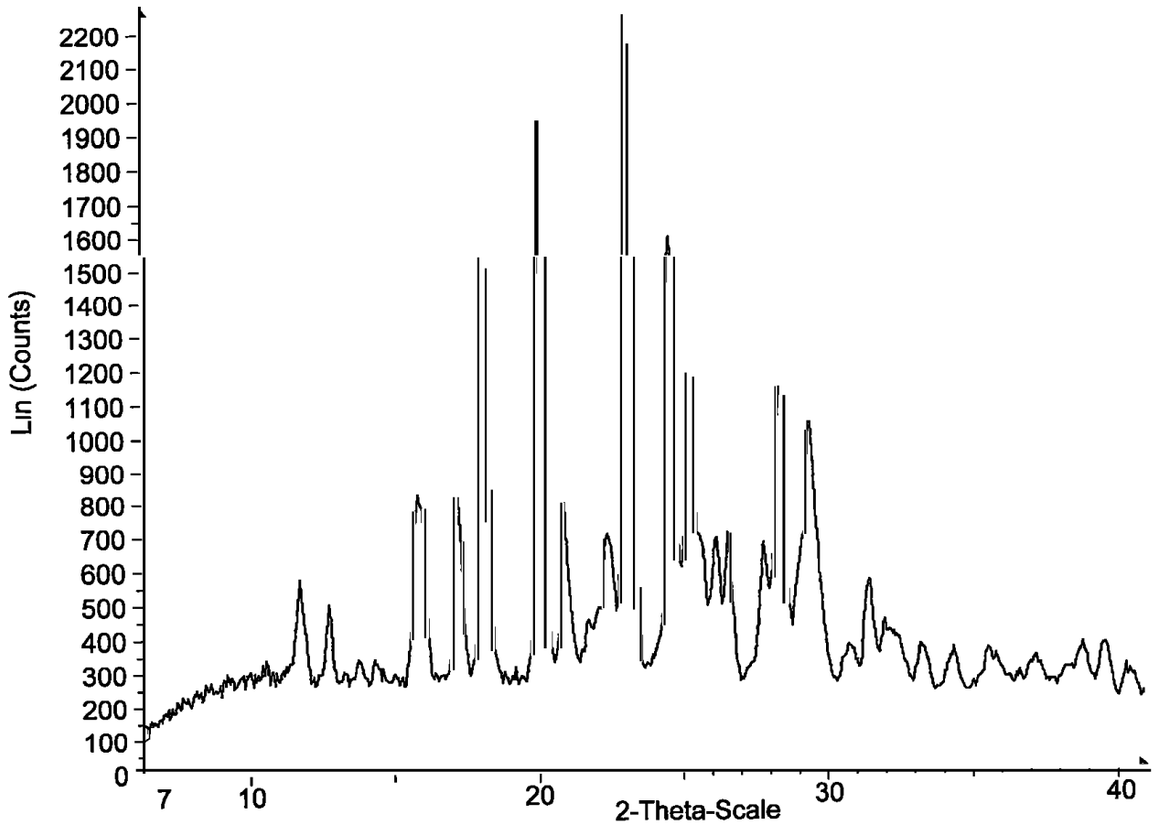

Lin (Counts)
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

FIG 4

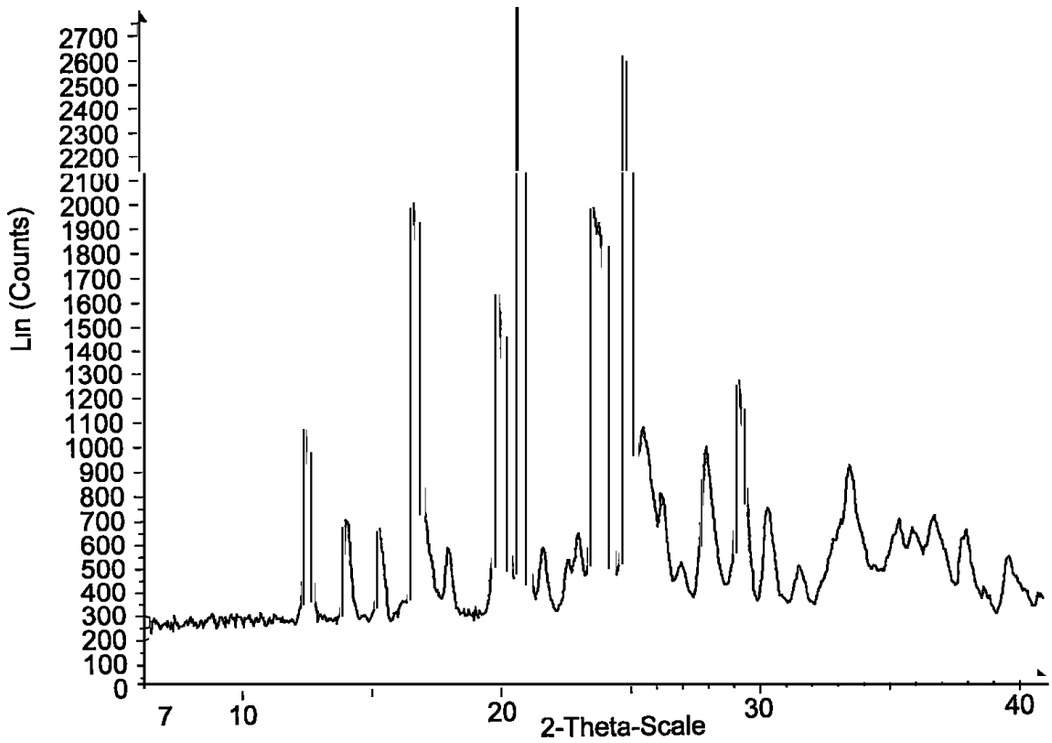
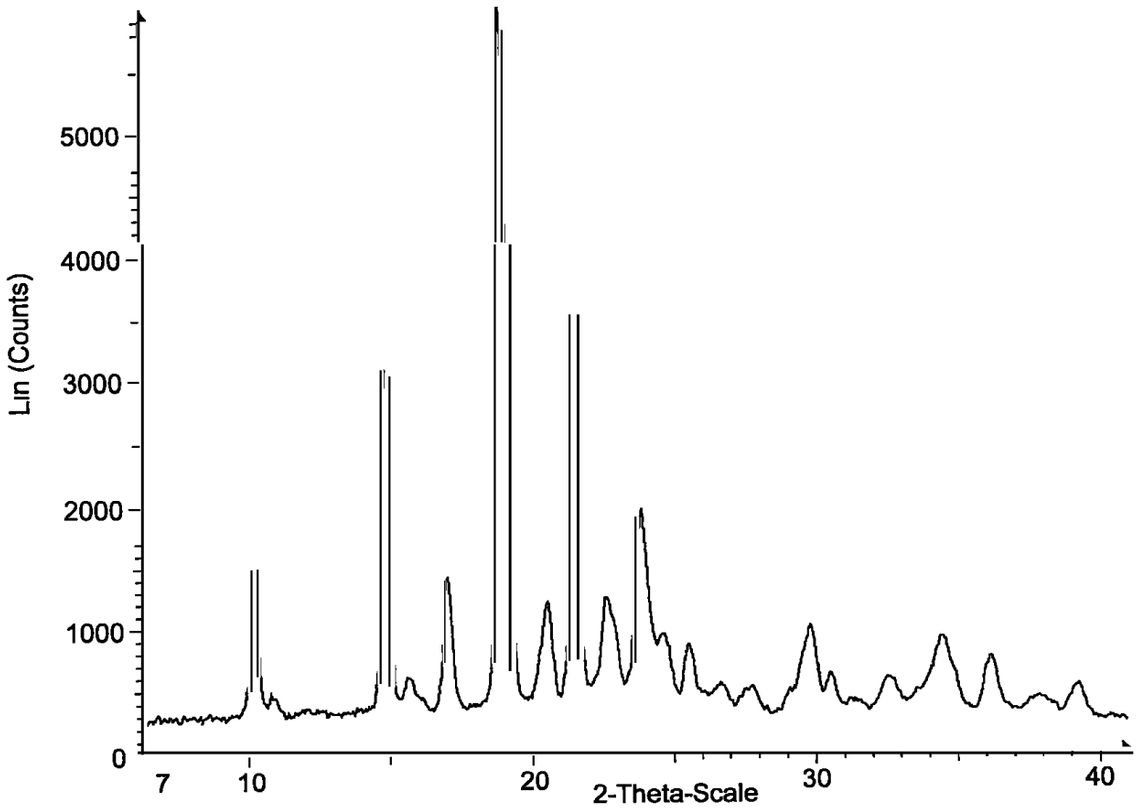
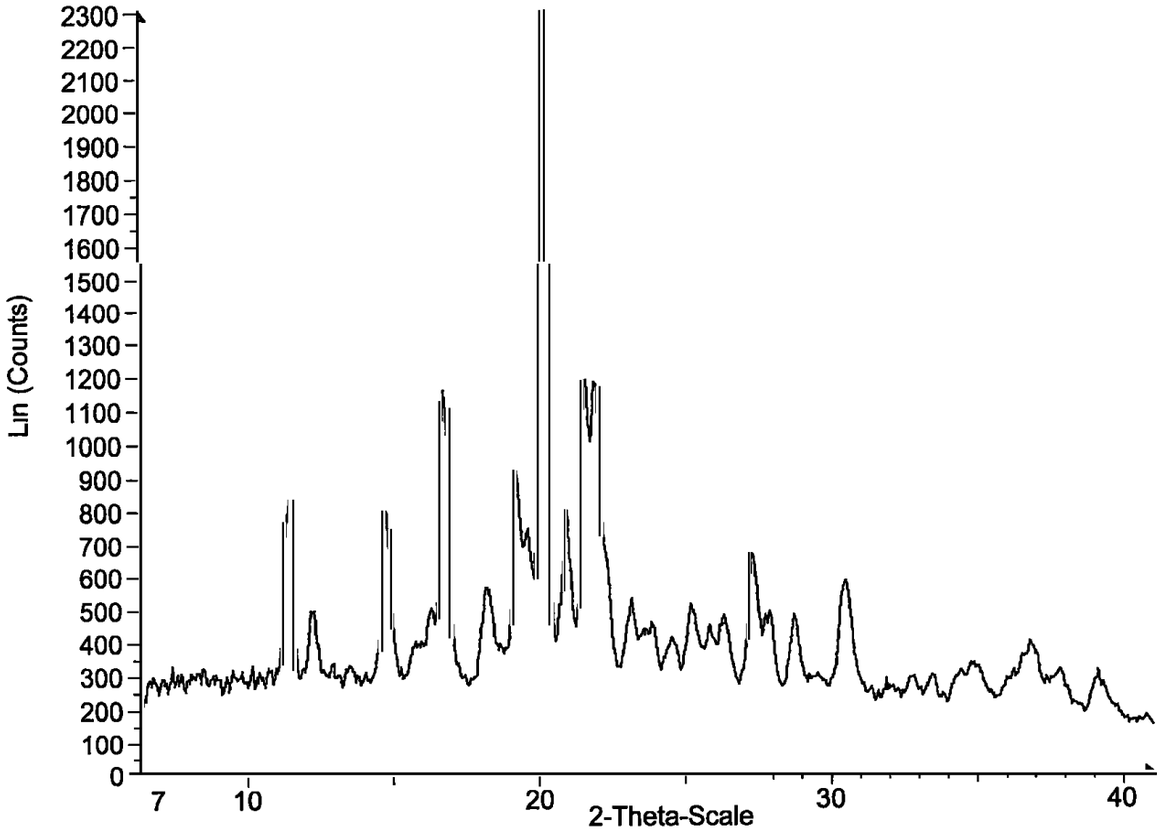

Lin (Counts)
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

FIG. 5


Lin (Counts)
5000
4000
3000
2000
1000
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

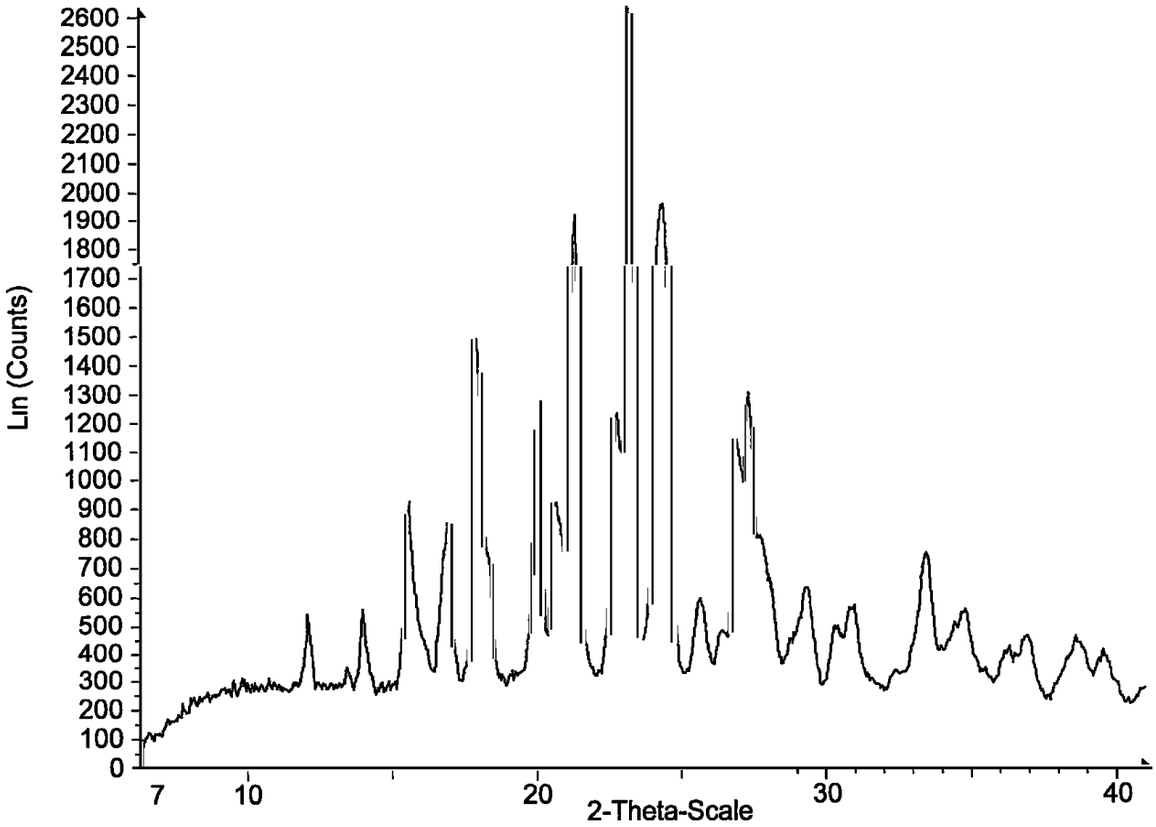
191

FIG. 6


Lin (Counts)
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

192

FIG. 7


Lin (Counts)
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

193

FIG 8

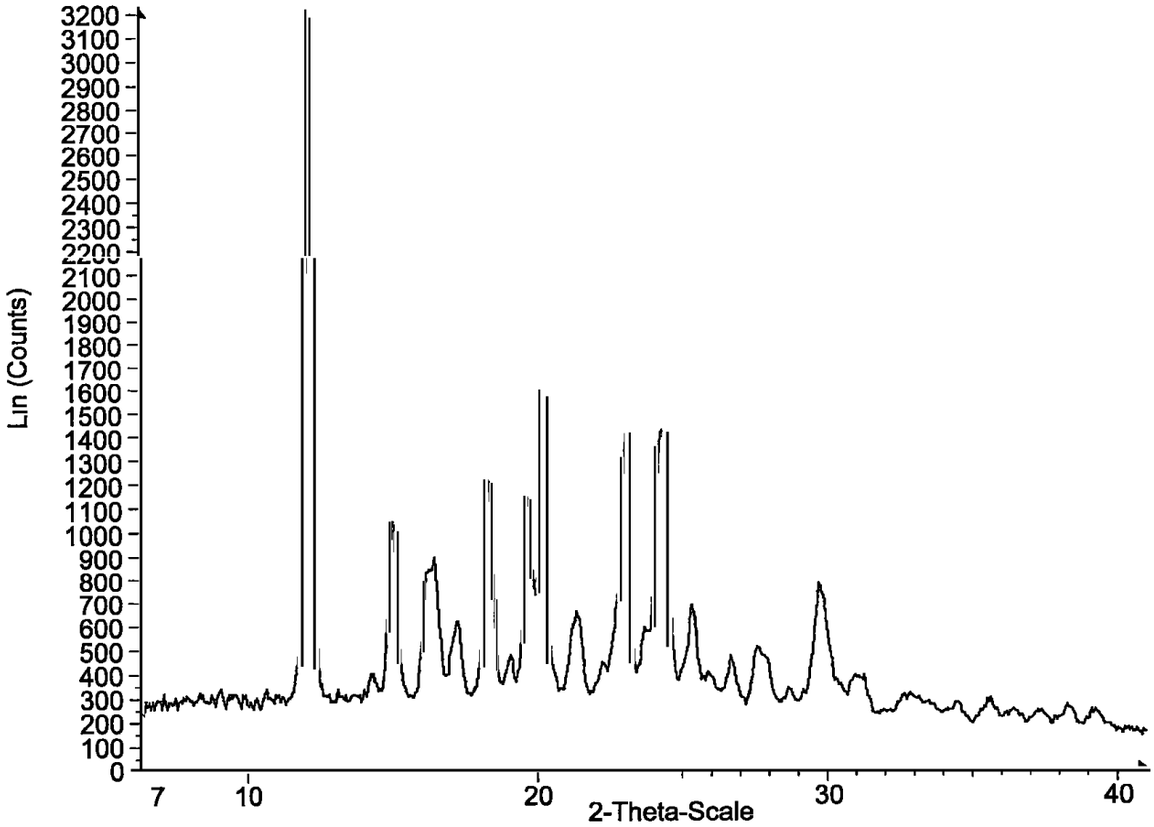
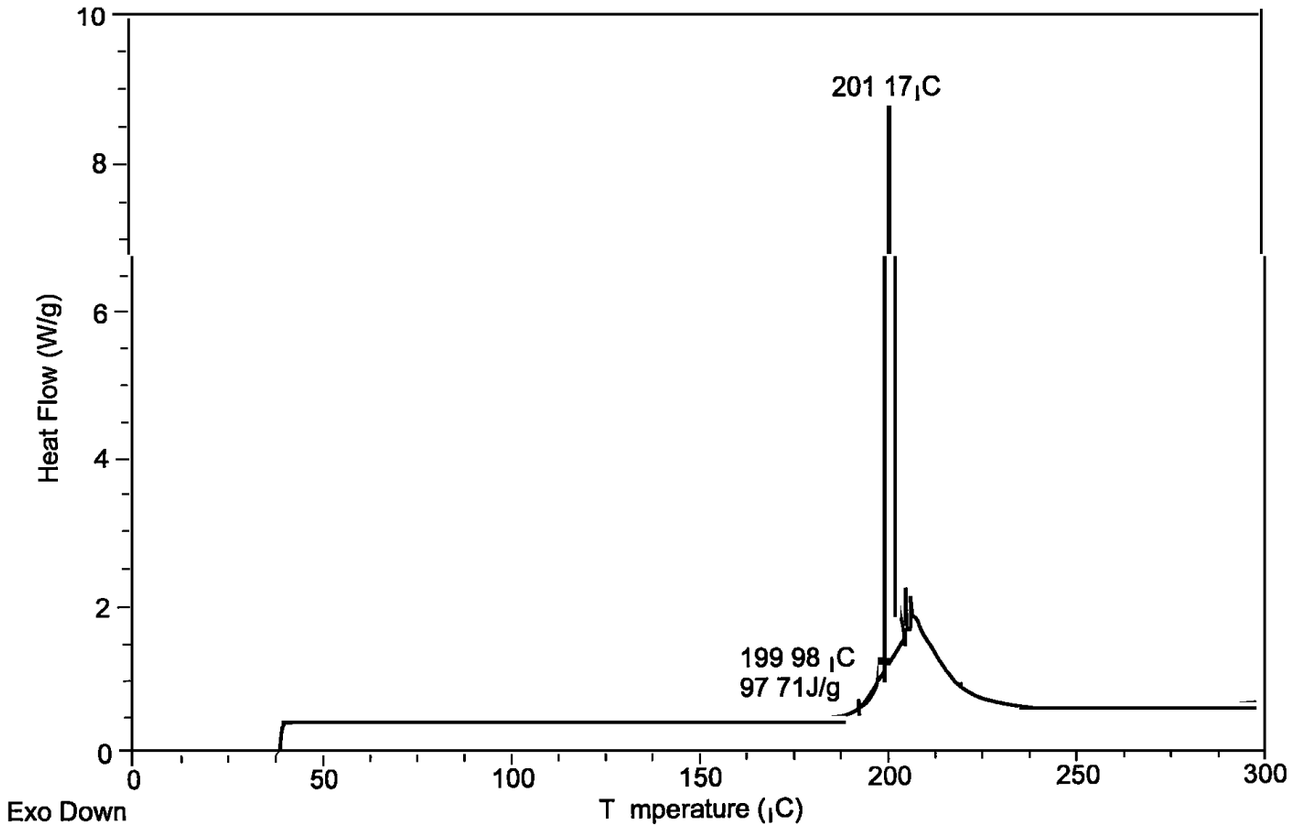

Lin (Counts)
3200
3100
3000
2900
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
7
10
20
30
40
2-Theta-Scale

FIG. 9


201 17 C
199 98 C
97 71J/g
Heat Flow (W/g)
Exo Down
T mperature (C)
0
2
4
6
8
10
0
50
100
150
200
250
300

195

FIG 10

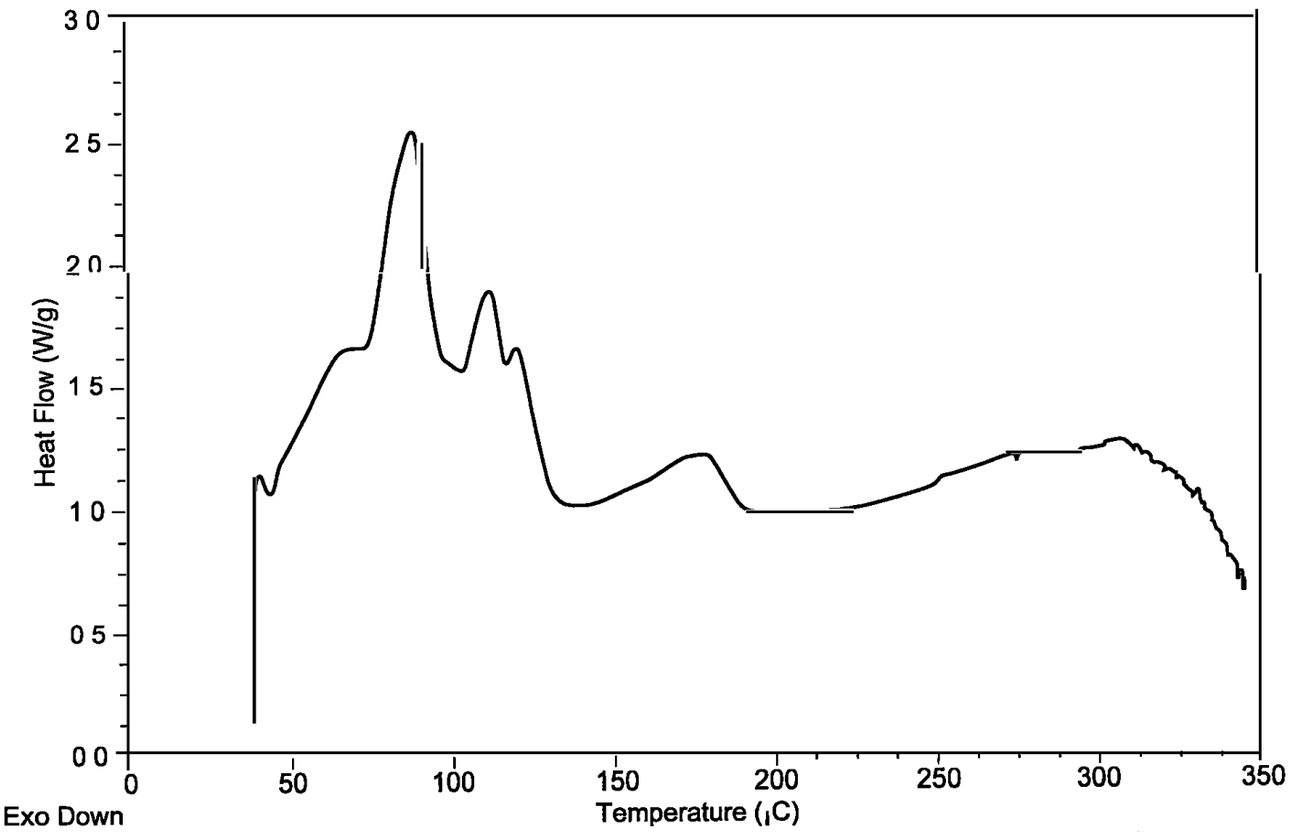

Heat Flow (W/g)
30
25
20
15
10
05
00
0
50
100
150
200
250
300
350
Temperature (¡C)
Exo Down

FIG. 11

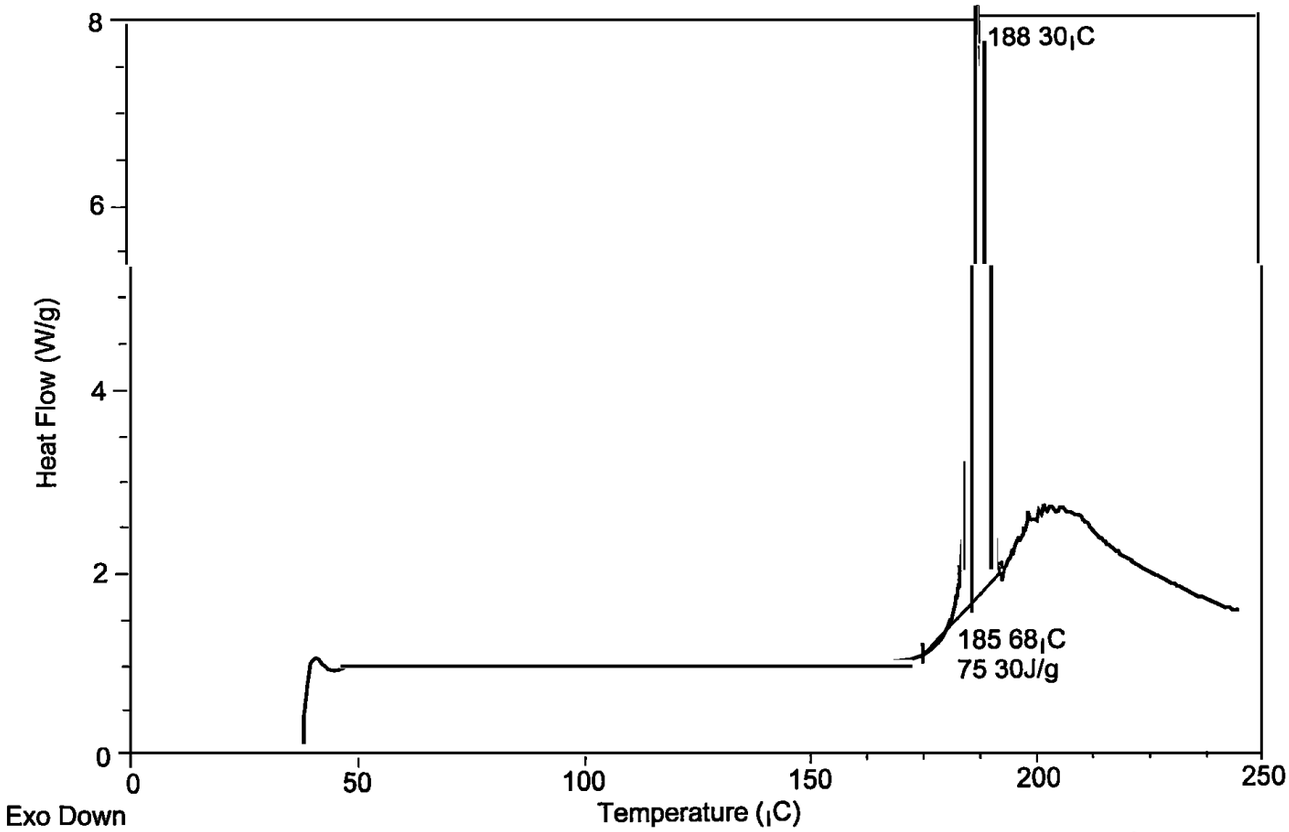

188 30¡C
185 68¡C
75 30J/g
Heat Flow (W/g)
Exo Down
Temperature (¡C)
0
2
4
6
8
0
50
100
150
200
250

FIG. 12

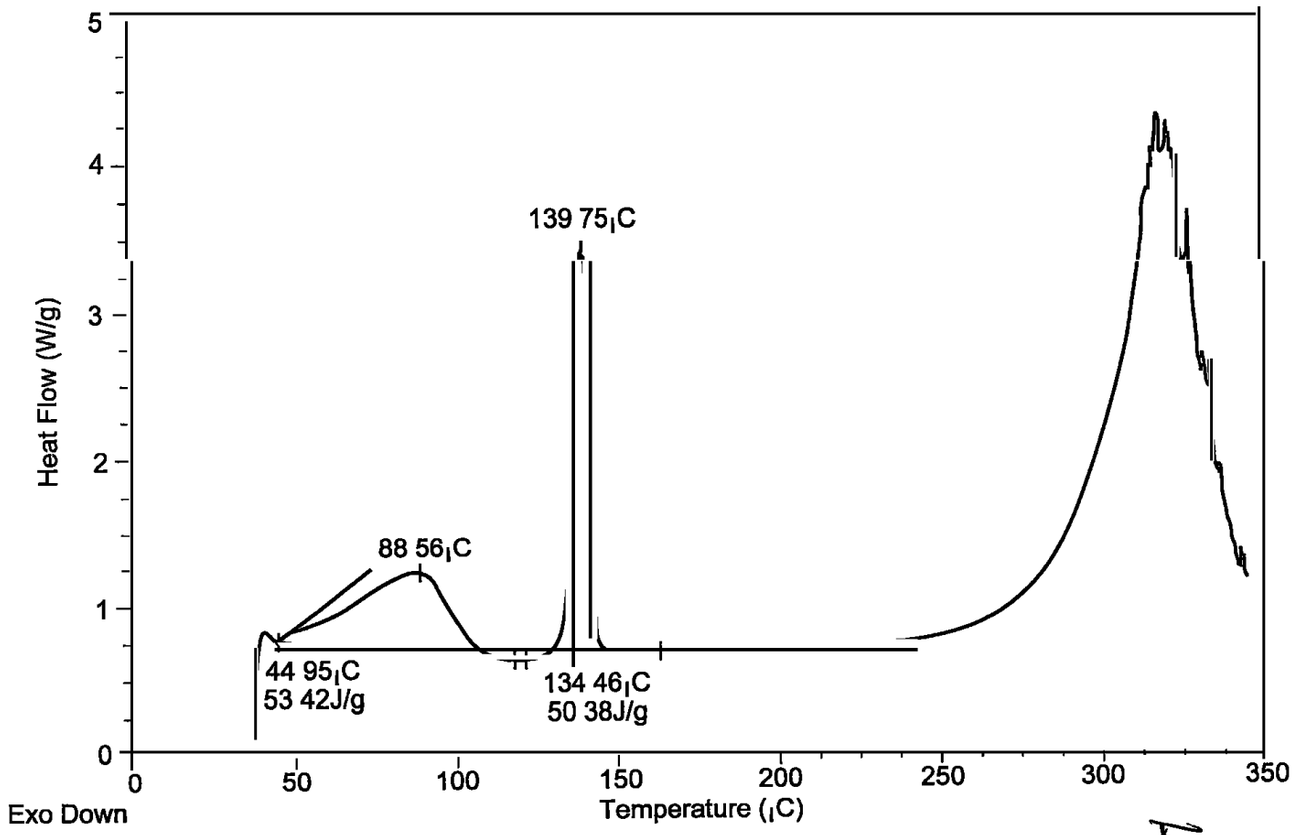
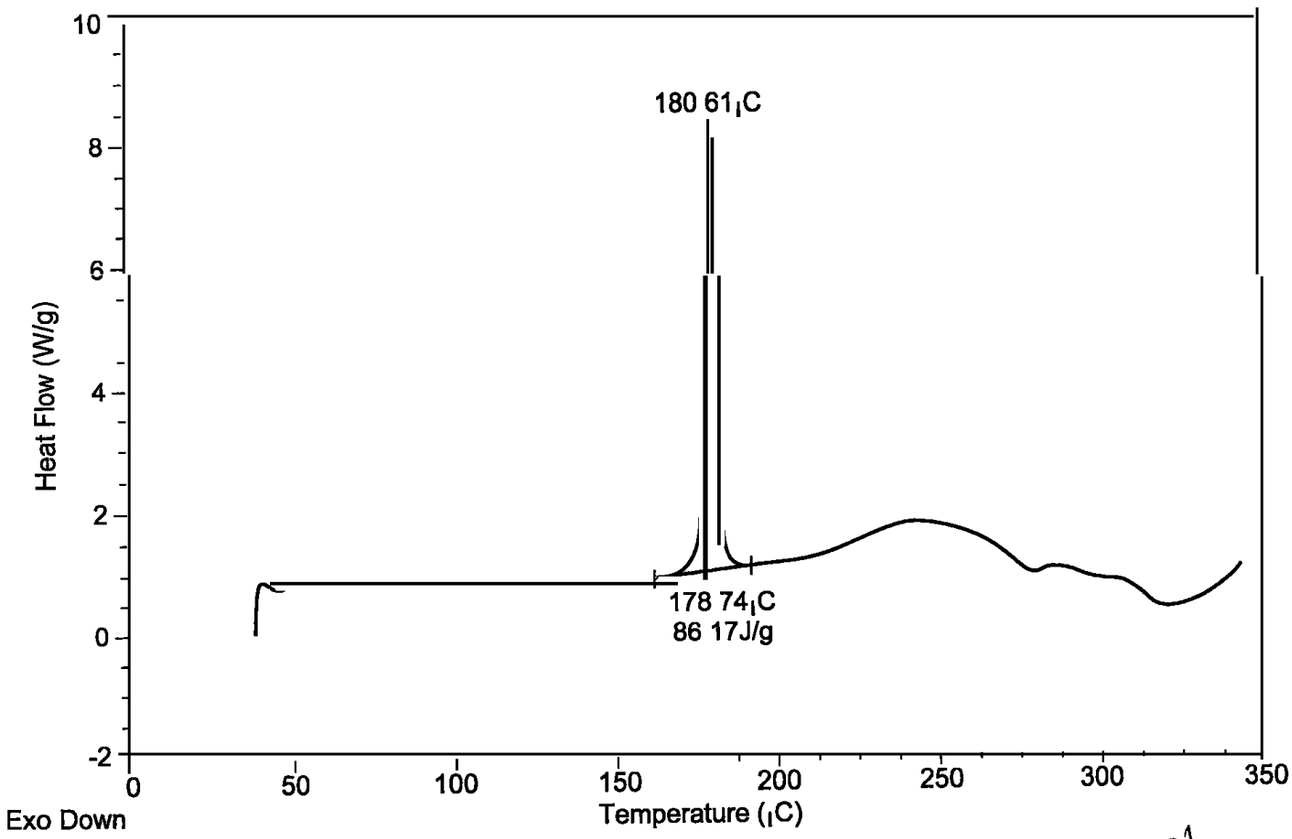
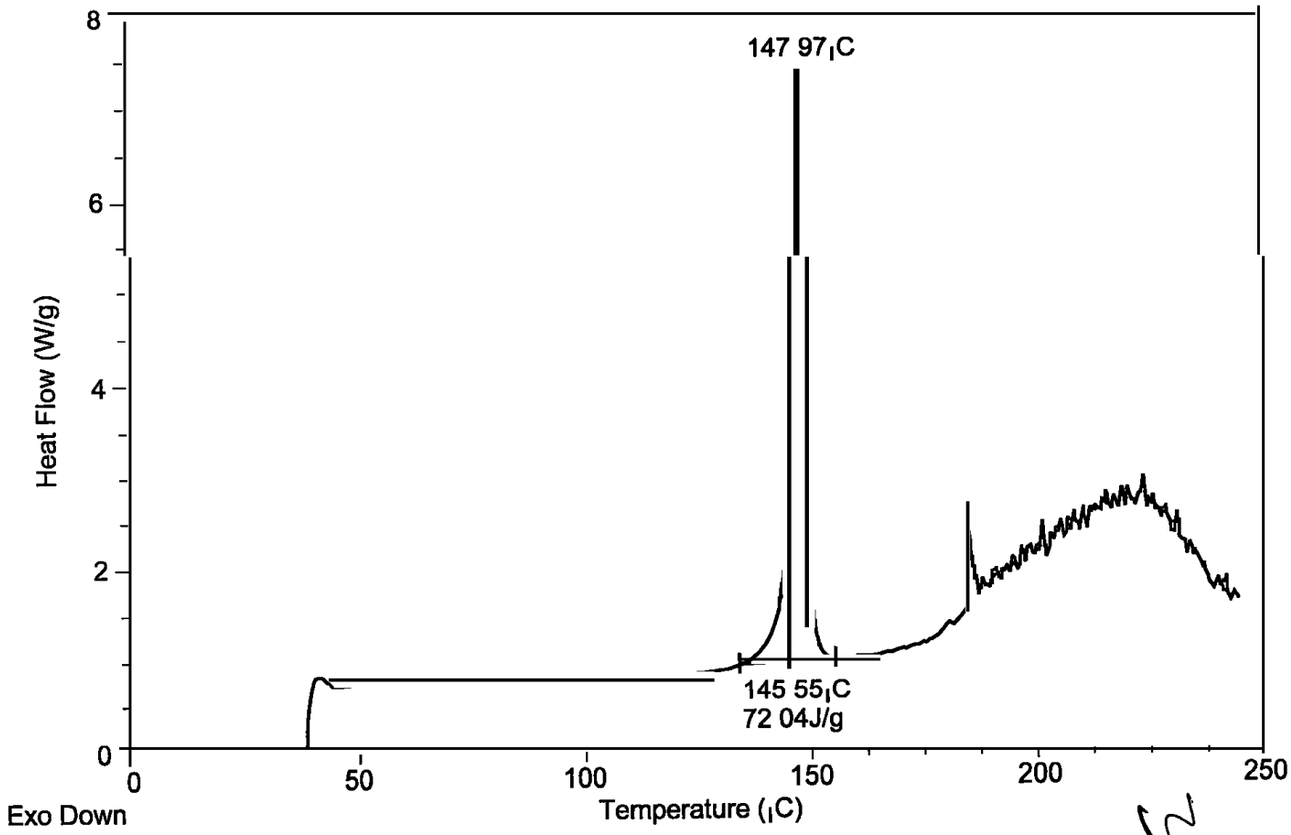

139 75¡C
88 56¡C
44 95¡C
53 42J/g
134 46¡C
50 38J/g
Heat Flow (W/g)
Temperature (¡C)
Exo Down
0
1
2
3
4
5
0
50
100
150
200
250
300
350

FIG. 13


180 61¡C
178 74¡C
86 17J/g
Heat Flow (W/g)
10
8
6
4
2
0
-2
0
50
100
150
200
250
300
350
Temperature (¡C)
Exo Down

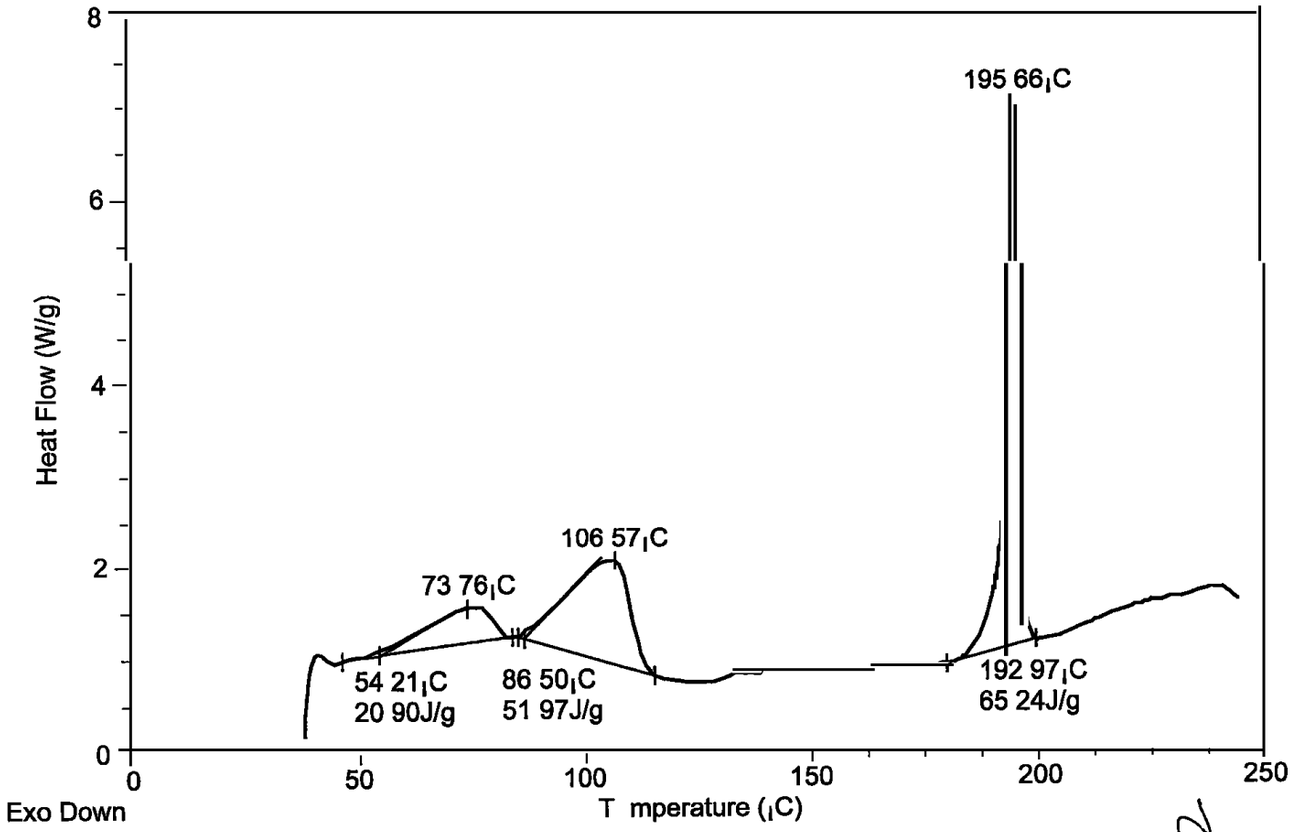
199

FIG 14


147 97 C
145 55 C
72 04J/g
Heat Flow (W/g)
Temperature (C)
Exo Down
0
2
4
6
8
0
50
100
150
200
250

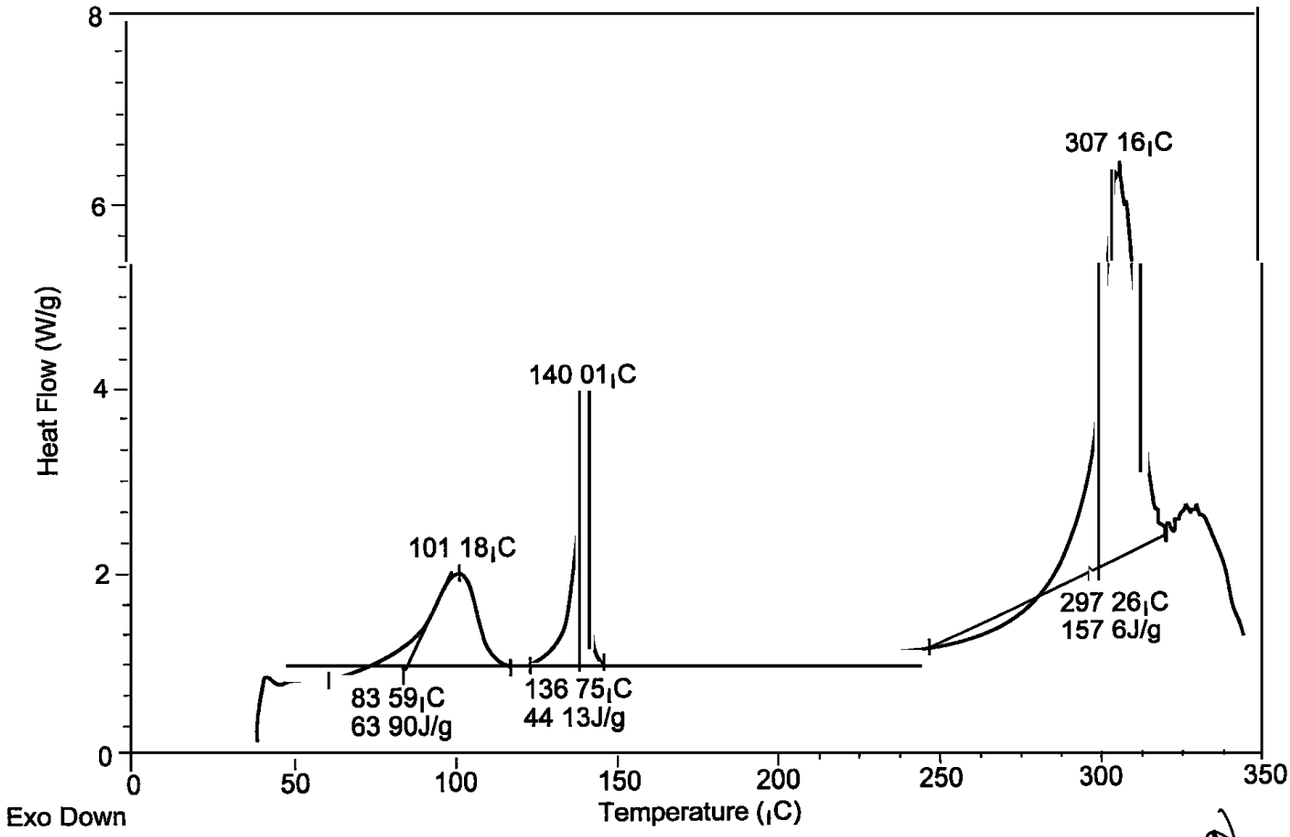
200

FIG. 15


8
6
4
2
0
Heat Flow (W/g)
195 66ıC
106 57ıC
73 76ıC
54 21ıC
20 90J/g
86 50ıC
51 97J/g
192 97ıC
65 24J/g
0
50
100
150
200
250
Exo Down
T mperature (ıC)

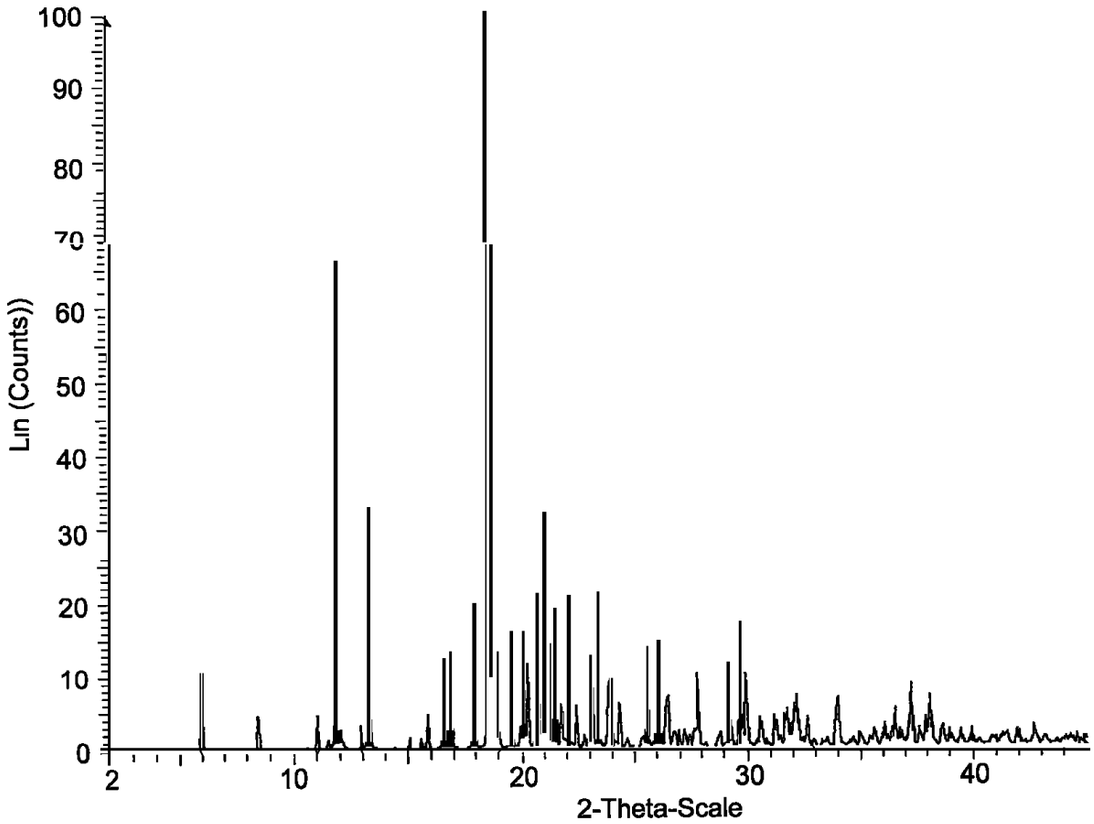
201

FIG 16



Heat Flow (W/g)
8
6
4
2
0
0
50
100
150
200
250
300
350
Temperature (¡C)
Exo Down
307 16¡C
140 01¡C
101 18¡C
297 26¡C
157 6J/g
83 59¡C
63 90J/g
136 75¡C
44 13J/g

FIG. 17


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Lin (Counts))
2
10
20
30
40
2-Theta-Scale

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32387A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/IB2005/003549	International filing date *(day/month/year)* 17.11.2005	Priority date *(day/month/year)* 29.11.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D471/04 C07D231/56 A61P25/00 A61K31/416 A61K31/4162		
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY LLC		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20.02.2006	Date of completion of this report 07.02.2007
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Goss, Ilaria Telephone No. +49 89 2399-

204

207

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005/003549

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:

   - ☐ International search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-70 as originally filed

Claims, Numbers

1-36 as originally filed

Drawings, Sheets

1/17-17/17 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005/003549

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 26-29

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 26-29

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-34
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-34
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-25,30-34
	No:	Claims	26-29

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 26 to 29 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The present application relates to compounds of general Formula (I) (claim 1 and dependent claims thereupon), to specific preferred examples (independent claims 24 and 25), to its crystalline form (claims 31 and 32) and to the use of a compound claimed in the manufacture of medicaments.

Reference is made to the following documents:

D1: WO 03/076408 A2 (ABBOTT LAB [US]) 18 September 2003 (2003-09-18)

D2: WO 01/44244 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]; COLLINS IAN JAMES [GB]; KEOWN LINDA ELIZABET) 21 June 2001 (2001-06-21)

D3: WO 99/58503 A (DRESDEN ARZNEIMITTEL [DE]) 18 November 1999 (1999-11-18)

Novelty

The compounds claimed (in each independently formulated claim) differ from the class of compounds disclosed in D1 by the very specific definition of substituents R2 (2-pyridinyl or phenyl) R^3 (only 4 heterocycles are listed) as well as R^4 to R^7 which were only generally defined in D1 among many other definitions. D2 and D3 describe compounds which are either indazoles or pyrazole pyridines, however differently substituted. In view of the specific substitution pattern proposed for the present class of compounds novelty is acknowledged.

Inventive step

The problem underlying the present application relates in the provision of compounds of general formula I, that are useful as agents in the treatment of CNS disorders related to

the inhibition of the norepinephrine and serotonin transporters. A specific list and explanation of the possible conditions or diseases treated by the claimed compound is given in the description. The compounds of D1 have a different pharmacological profile. D2's and D3's compounds are structurally not closely related. The quantitative data given according to biological examples 1 and 2 show that the problem has indeed been solved and that the compounds are active on the specific pharmacological target.
An inventive step can be acknowledged.

Industrial applicability
For the assessment of the present claims 26 to 29 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VII
Certain defects in the international application
The independently formulated claims 24,25 as well as 31 appear to contain all the technical features already described in claim 1 and should be drafted as dependent upon claim 1 or dependent claims thereof.

209

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-053834- -00000-0000

Fecha: 2007-05-29 16:18:38 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 211

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◇ Descripción de la invención [✓]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 29 MAYO 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

210

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
WARNER LAMBERT COMPANY LLC.

REFERENCIA	Radicación No.	7 53834
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/003549
	Fecha inicio fase nacional	29/06/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10140

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 AGO. 2007
adpa11