

19



Octrooi­centrum
Nederland

11 1030540

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1030540

22 Ingediend: 28.11.2005

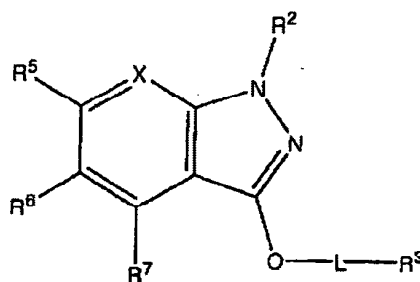
51 Int.Cl.:

A61K31/416 (2006.01) A61K31/5377 (2006.01)
 A61K31/4465 (2006.01) A61K31/4462 (2006.01)
 A61K31/4025 (2006.01) C07D231/54 (2006.01)
 C07D265/30 (2006.01) C07D211/22 (2006.01)
 C07D207/08 (2006.01) A61P25/00 (2006.01)
 A61P43/00 (2006.01) A61K31/4523 (2006.01)

30 Voorrang:
29.11.2004 US 60/63138641 Ingeschreven:
30.05.2006 I.E. 2006/0847 Dagtekening:
26.02.200745 Uitgegeven:
01.05.2007 I.E. 2007/0573 Octrooi­houder(s):
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC te
Morris Plains, New Jersey, Verenigde Staten
van Amerika (US).72 Uitvinder(s):
Robert Michael Schelkun te Ann Arbor,
Michigan (US).
Po-Wai Yuen te Ann Arbor, Michigan (US).74 Gemachtigde:
Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

54 Therapeutische pyrazolo[3,4-b]pyridinen en indazolen.

57 De onderhavige uitvinding verschaft verbindingen met formule I waarbij R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X en L één van de in de beschrijving gedefinieerde betekenissen hebben, en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan, die bruikbaar zijn als middelen bij de behandeling van stoornissen van het centrale zenuwstelsel en aandoeningen waaronder aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, neuropathische pijn, urine­incontinentie, angst, depressie en schizofrenie en fibromyalgie. Ook worden farmaceutische preparaten verschaft die één of meer verbindingen met formule I bevatten.



NL C 1030540

De inhoud van dit octrooi wijkt af van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en). De oorspronkelijk ingediende stukken kunnen bij het Octrooi­centrum Nederland worden ingezien. Octrooi­centrum Nederland is het Bureau voor de Industriële Eigendom, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken

5

10 **Therapeutische pyrazolo[3,4-b]pyridinen en indazolen**

15

ACHTERGROND VAN DE UITVINDING

De monoaminen norepinefrine en serotonine hebben een
verscheidenheid aan effecten als neurotransmitters. Deze
monoaminen worden door neuronen opgenomen nadat ze in de
synaptische spleet afgegeven zijn. Norepinefrine en sero-
tonine worden uit de synaptische spleet opgenomen door hun
20 respectieve norepinefrine- en serotoninetransporteurs.

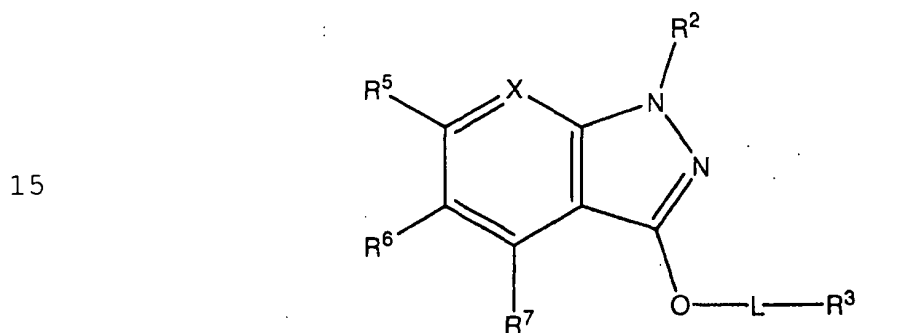
Geneesmiddelen die de norepinefrine- en serotonine-
transporteurs remmen, kunnen de effecten van respectie-
velijk norepinefrine en serotonine in de synaps verlengen,
25 waardoor behandeling voor een aantal ziekten verschaft
wordt. De remmer van de heropname van serotonine fluoxeti-
ne is bijvoorbeeld bruikbaar gebleken bij de behandeling
van depressie en andere storingen van het zenuwstelsel. De
remmer van de heropname van norepinefrine atomoxetine is
30 goedgekeurd voor de behandeling van de aandachtstekort-
stoornis met hyperactiviteit (ADHD) als STRATTERA[®]. Boven-
dien is de norepinefrine- en serotoninetransporteurremmer
milnacipran ontwikkeld voor de behandeling van fibromyal-
gie, een ziekte die ongeveer 2% van de volwassen populatie
35 in de Verenigde Staten aantast. De FDA heeft echter momen-
teel geen enkel geneesmiddel goedgekeurd voor de behande-
ling van fibromyalgie. Aldus is er in het vakgebied een

1030540 !

aanhoudende behoefte aan verbindingen die norepinefrine-transporteurremmers, serotoninetransporteurremmers zijn, en die zowel norepinefrine- als serotoninetransporteurs remmen, voor de behandeling van ziekten waaronder fibromy-
 5 algie, ADHD, neuropathische pijn, urine-incontinentie, algemene angststoornis, depressie, schizofrenie.

SAMENVATTING VAN DE UITVINDING

Bij één aspect verschaft de onderhavige uitvinding
 10 verbindingen met formule I:



20 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan waarbij: X is N of C(R⁴); R² is 2-pyridinyl of fenyl waarbij het 2-pyridinyl of het fenyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één tot drie substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit de groep die bestaat uit: waterstof, halogeen,
 25 methyl, ethyl, CF₃, methoxy, CH₂F, CHF₂, en CH₂OH; L ontbreekt of methyleen is; R³ gekozen wordt uit de groep die bestaat uit: 3-pyrrolidinyl, 4-piperidinyl, 3-piperidinyl, en 2-morfolinyl; en R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ H zijn; of drie van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ H zijn en één van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gekozen
 30 wordt uit de groep die bestaat uit: halogeen, methoxy en een C₁-C₃-alkyl. Voorbeelden van een R²-fenylgroep die gesubstitueerd is met één tot drie substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit de groep die bestaat uit: wa-
 35 terstof, halogeen, methyl, ethyl, CF₃, methoxy, CH₂F, CHF₂, en CH₂OH, zijn onder andere, maar zijn niet beperkt tot, 3-chloorfenyl, 2,6-dibroomfenyl, 2,4,6-tribroomfenyl, 2,6-dichloorfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 3-methyl-fenyl, 4-

methyl-fenyl, 3,5-dimethyl-fenyl, 3,4,5-trimethoxy-fenyl, 3,5-dimethoxy-fenyl, 3,4-dimethoxy-fenyl, 3-methoxy-fenyl, 4-methoxy-fenyl, 3,5-difluor-fenyl, 4-chloorfenyl, 3-trifluormethyl-fenyl, 3,5-dichloor-fenyl, 2-methoxy-5-methyl-fenyl, 2-fluor-5-methyl-fenyl, 4-chloor-2-trifluor-methyl-fenyl, en dergelijke.

In bepaalde uitvoeringsvormen met formule I is X C(R⁴), is R² fenyl, en zijn R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ H; of zijn drie van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ H en wordt één van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gekozen uit de groep die bestaat uit: halogeen, methoxy en een C₁-C₃-alkyl — een verbinding met formule II. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule II zijn R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ H en is R² eventueel gesubstitueerd met één of twee substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit de groep die bestaat uit: waterstof en fluor. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule II is R³ een 3-pyrrolidinyll. Voorbeelden van verbindingen met formule II waarbij R³ een 3-pyrrolidinyll is, zijn onder andere: (R)-1-(2,5-difluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool; (R)-1-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool; (S)-1-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool; (S)-(-)-1-(2-fluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool; (S)-1-(2,6-difluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool; (R)-1-fenyl-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool; en (S)-(-)-1-(2-fluorfenyl)-3-(pyrrolidine-2-yloxy)-1H-indazool. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule II is R³ een 3- of 4-piperidinyll. Voorbeelden van verbindingen met formule II waarbij R³ een 3- of 4-piperidinyll is, zijn onder andere: (±)-1-(2,5-difluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool; 1-(3-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool; 1-fenyl-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool; 1-(2,6-difluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool; 1-(2,5-difluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool; en (±)-1-(3-fluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool. Nog meer verbindingen met formule II waarbij R³ een 3- of 4-piperidinyll is, zijn onder andere: (S)-(-)-1-(2-

fluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool; (S)-1-(2,6-difluor-fenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool; en (S)-(-)-1-fenyl-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule II is

5 R^3 een 2-morfolinyl. Voorbeelden van verbindingen met formule II waarbij R^3 een 2-morfolinyl is, zijn onder andere: (S)-(+)-1-(2,5-difluorfenyl)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool; (S)-1-(2,6-difluor-fenyl)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool; (S)-(+)-1-(2,4-difluorfenyl)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool; (S)-1-(3,4-difluor-fenyl)-

10 3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool; (S)-(+)-1-(2-fluorfenyl)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool; en (S)-(+)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1-fenyl-1H-indazool. In bepaalde uitvoeringsvormen is een verbinding met formule I (S)-1-

15 (2,6-difluor-fenyl)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

Bij bepaalde uitvoeringsvormen verschaft de onderhavige uitvinding 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan. Bij een andere uitvoeringsvorm verschaft de onderhavige uitvinding 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-

20 1H-indazool-L-tartraat.

In bepaalde uitvoeringsvormen met formule I is X

25 $C(R^4)$, is R^2 fenyl, en wordt R^6 gekozen uit de groep die bestaat uit: halogeen, methoxy en een C_1 - C_3 -alkyl — een verbinding met formule III. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule III wordt R^2 eventueel gesubstitueerd met één of twee substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit

30 de groep die bestaat uit: waterstof en fluor. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule III is R^3 een 3-pyrrolidinyl. Een voorbeeld van een verbinding met formule III waarbij R^3 een 3-pyrrolidinyl is, is (R)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-in-

35 dazool. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule III is R^3 een 4-piperidinyl of 3-piperidinyl. Een voorbeeld van een verbinding met formule III waarbij R^3 een 4-

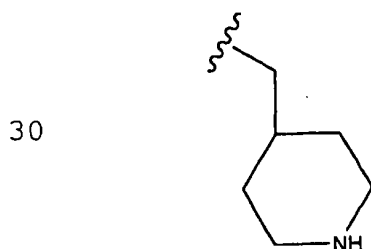
piperidinyl of 3-piperidinyl is, is 1-(2,6-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule III is R³ een 2-morfolinyl. Voorbeelden van verbindingen met formule III waarbij R³ 5 een 2-morfolinyl is, zijn onder andere: (S)-1-(2,6-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool; (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool; (S)-(+)-1-(2,4-difluorfenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool; en (S)-(+)-5-10 fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool. In bepaalde uitvoeringsvormen is een verbinding met formule I (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan. In bepaalde uitvoeringsvormen is een 15 verbinding met formule I (S)-(+)-1-(2,4-difluorfenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

In bepaalde uitvoeringsvormen met formule I is X 20 C(R⁴), is R² fenyl, en wordt R⁷ gekozen uit de groep die bestaat uit: halogeen, methoxy en een C₁-C₃-alkyl — een verbinding met formule IV. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule IV wordt R² eventueel gesubstitueerd met één of twee substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit de 25 groep die bestaat uit: waterstof en fluor. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule IV is R³ een 3-piperidinyl. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule IV is R³ een 3- of 4-piperidinyl. Voorbeelden van verbindingen met formule IV waarbij R³ een 3- of 4-piperidinyl is, zijn onder andere 30 4-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool; 1-(2,5-difluor-fenyl)-4-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool; 1-(2,4-difluor-fenyl)-4-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool; (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-4-fluor-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool; en 35 (S)-4-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule IV is R³ een 2-morfolinyl. Een voorbeeld van een verbinding

met formule IV waarbij R^3 een 2-morfolinyl is, is (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-4-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool.

In bepaalde uitvoeringsvormen met formule I is X $C(R^4)$, is R^2 fenyl, en wordt R^5 gekozen uit de groep die bestaat uit: halogeen, methoxy en een C_1 - C_3 -alkyl — een verbinding met formule V. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule I is X $C(R^4)$, is R^2 fenyl, en wordt R^4 gekozen uit de groep die bestaat uit: halogeen, methoxy en een C_1 - C_3 -alkyl — een verbinding met formule VI. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule I is X $C(R^4)$, en is R^2 2-pyridinyl — een verbinding met formule VII. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule I is X N, en is R^2 fenyl — een verbinding met formule VIII. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule I is X N, en is R^2 2-pyridinyl — een verbinding met formule IX. In bepaalde uitvoeringsvormen met formule I is X $C(R^4)$, is R^2 fenyl die eventueel gesubstitueerd is met één of twee substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit de groep die bestaat uit: waterstof en fluor (bijvoorbeeld 2,6-difluor-fenyl, 2-fluor-fenyl, 4-fluor-fenyl, 2,4-difluor-fenyl, 2,5-difluor-fenyl, of 3,4-difluor-fenyl).

In bepaalde uitvoeringsvormen met formule I is X $C(R^4)$, is R^2 fenyl die eventueel gesubstitueerd is met één of twee substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit de groep die bestaat uit: waterstof en fluor, en is $-L-R^3$:

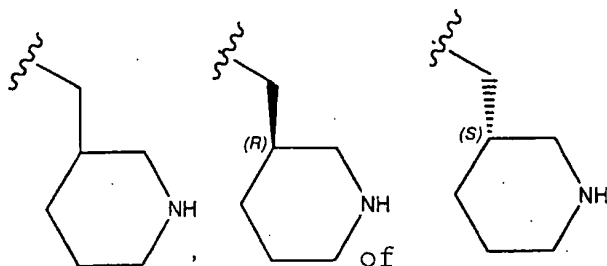


, waarbij de golvende lijn het hechttingspunt aan de rest van de verbinding aanduidt.

35 In bepaalde uitvoeringsvormen met formule I is X $C(R^4)$, is R^2 fenyl dat eventueel gesubstitueerd is met één

of twee substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit de groep die bestaat uit: waterstof en fluor, en is $-L-R^3$:

5

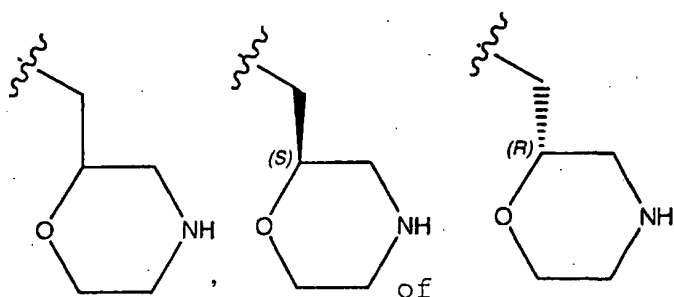


10 , waarbij de golvende lijn het hechtingspunt aan de rest van de verbinding aanduidt.

In bepaalde uitvoeringsvormen met formule I is X $C(R^4)$, is R^2 fenyl dat eventueel gesubstitueerd is met één of twee substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit

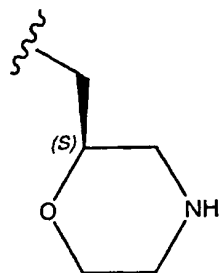
15 de groep die bestaat uit: waterstof en fluor, en is $-L-R^3$:

20



25 , waarbij de golvende lijn het hechtingspunt aan de rest van de verbinding aanduidt. In bepaalde uitvoeringsvormen is $-L-R^3$

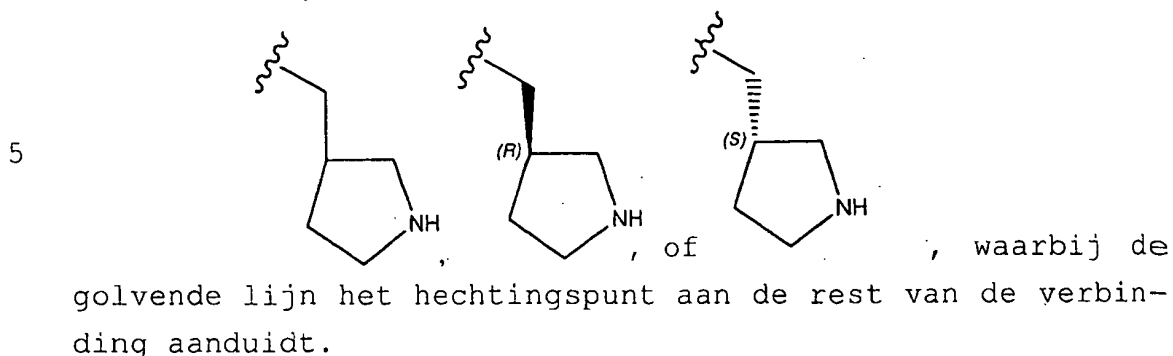
30



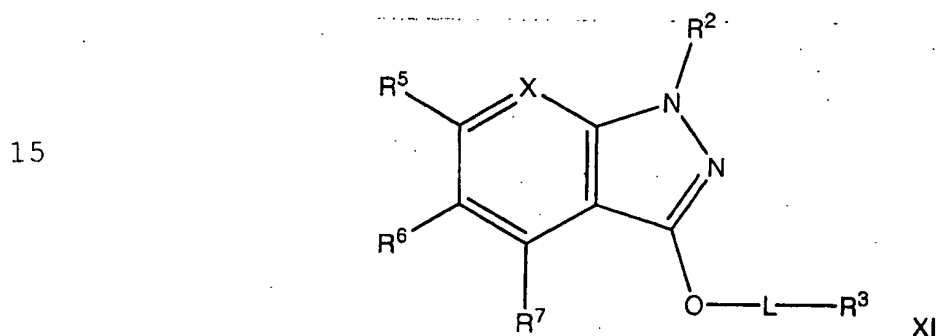
30 , waarbij de golvende lijn het hechtingspunt aan de rest van de verbinding aanduidt.

In bepaalde uitvoeringsvormen met formule I is X $C(R^4)$, is R^2 fenyl dat eventueel gesubstitueerd is met één of twee substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit

35 de groep die bestaat uit: waterstof en fluor, en is $-L-R^3$:



10 Bij een ander aspect verschaft de onderhavige uitvinding verbindingen met formule XI:



20 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan; waarbij: X is N of C(R⁴); R² is 2-pyridinyl of fenyl, waarbij het 2-pyridinyl of het fenyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één tot drie substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit de groep die bestaat uit: waterstof, halogeen,

25 methyl, ethyl, CF₃, methoxy, CH₂F, CHF₂, en CH₂OH; L ontbreekt of methyleen is; R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ H zijn; of drie van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ H zijn en één van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gekozen wordt uit de groep die bestaat uit: halogeen, methoxy en een C₁-C₃-alkyl; R³ gekozen wordt uit de groep die bestaat uit: 3-pyrrolidinyl, 4-piperidinyl, 3-piperidinyl,

30 en 2-morfolinyl, waarbij de stikstof in de ring van het 3-pyrrolidinyl, 4-piperidinyl, 3-piperidinyl, en 2-morfolinyl gesubstitueerd is met een C₁-C₃-alkyl of een -C(O)-O-C₁-C₄-alkyl. Bij bepaalde uitvoeringsvormen kunnen

35 van een verbinding met formule XI de beschermende groepen verwijderd worden door het C₁-C₃-alkyl of -C(O)-O-C₁-C₄-alkyl te verwijderen van de stikstof in de ring van het 3-

pyrrolidinyl, 4-piperidinyl, 3-piperidinyl, of 2-morfolinyl met gebruik van geschikte reagentia en omstandigheden om een verbinding met formule I te vormen.

5 Bij een ander aspect verschaft de onderhavige uitvinding werkwijzen voor het behandelen van een zoogdier dat lijdt aan een door norepinefrine gemedieerde en/of door serotonine gemedieerde stoornis, waarbij men aan een zoogdier dat een dergelijke behandeling nodig heeft, een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met
10 formule I toedient.

Bij een ander aspect verschaft de onderhavige uitvinding werkwijzen voor het behandelen van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) waarbij men aan een
15 zoogdier dat een dergelijke behandeling nodig heeft, een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule I toedient.

Bij een ander aspect verschaft de onderhavige uitvinding werkwijzen voor het behandelen van een stoornis of
20 aandoening die gekozen wordt uit neuropathische pijn, stress-urine-incontinentie, depressie en schizofrenie, waarbij men aan een zoogdier dat een dergelijke behandeling nodig heeft, een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule I toedient.

25 Bij een ander aspect verschaft de onderhavige uitvinding werkwijzen voor het behandelen van fibromyalgie, waarbij men aan een zoogdier dat een dergelijke behandeling nodig heeft, een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule I toedient. Bij bepaalde
30 uitvoeringsvormen verschaft de onderhavige uitvinding werkwijzen voor het behandelen van fibromyalgie waarbij men aan een zoogdier dat een dergelijke behandeling nodig heeft, een therapeutisch effectieve hoeveelheid van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool, of een
35 farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan toedient. Bij bepaalde uitvoeringsvormen verschaft de onderhavige uitvinding werkwijzen voor het behandelen van fibromyalgie waar-

bij men aan een zoogdier dat een dergelijke behandeling nodig heeft, een therapeutisch effectieve hoeveelheid van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat toedient

5 Bij een ander aspect verschaft de onderhavige uitvinding werkwijzen voor het behandelen van een zoogdier dat lijdt aan een door norepinefrine gemedieerde en/of door serotonine gemedieerde stoornis, waarbij men aan een zoogdier dat een dergelijke behandeling nodig heeft, toedient:

10 (a) een verbinding met de formule I of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan; (b) een andere farmaceutisch actieve verbinding die een antidepressivum of een middel tegen angst is, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan; en (c) een farmaceutisch aanvaardbare drager;

15 waarbij de actieve verbindingen "a" en "b" aanwezig zijn in hoeveelheden die het preparaat effectief maken bij het behandelen van een dergelijke stoornis of aandoening.

Bij een ander aspect verschaft de onderhavige uitvinding 20 farmaceutische preparaten die bevatten: een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule I en een farmaceutisch aanvaardbare drager. Bij bepaalde uitvoeringsvormen zijn deze preparaten bruikbaar bij de behandeling van een door norepinefrine gemedieerde en/of door serotonine gemedieerde stoornis.

25

Bij een ander aspect verschaft de onderhavige uitvinding kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan. Bij één uitvoeringsvorm verschaft de onderhavige uitvinding 30 kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat. Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-theta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van $\text{CuK}\alpha$ -straling: 22,0, 20,9, en 18,6. Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 35 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tar-

traat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van $\text{CuK}\alpha$ -straling: 13,2, 11,8, en 18,7.

Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tar-
5 traat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van $\text{CuK}\alpha$ -straling: 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,
10 29,6, 21,4, 22,0, 20,9, en 18,6.

Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-edisy-
laat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik
15 van $\text{CuK}\alpha$ -straling: 22,5, 20,0, en 21,2. Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-edisy-
laat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van $\text{CuK}\alpha$ -
20 straling: 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, en 21,2.

Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fumaraat
een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-
25 thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van $\text{CuK}\alpha$ -straling: 24,6, 20,1, en 23,2. Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fumaraat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van $\text{CuK}\alpha$ -
30 straling: 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, en 23,2.

Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydro-
35 bromide een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van $\text{CuK}\alpha$ -straling: 23,8, 16,8, en 25,1. Bij bepaalde

uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrobromide een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van CuK α -straling: 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, en 20,9.

Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hemi-L-tartraat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van CuK α -straling: 34,5, 36,2, en 39,2. Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hemi-L-tartraat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van CuK α -straling: 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, en 39,2.

Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-malaat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van CuK α -straling: 21,9, 21,5, en 20,1. Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-malaat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van CuK α -straling: 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, en 20,1.

Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fosfaat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van CuK α -straling: 21,2, 24,3, en 23,2. Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fosfaat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van CuK α -straling: 21,2, 24,3, en 23,2.

ridine-4-yloxy)-1H-indazool-fosfaat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van $\text{CuK}\alpha$ -straling: 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, en 23,2.

Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-sulfaat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van $\text{CuK}\alpha$ -straling: 24,3, 20,2, en 12,1. Bij bepaalde uitvoeringsvormen heeft kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-sulfaat een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ bevat die gemeten werden met gebruik van $\text{CuK}\alpha$ -straling: 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, en 12,1.

DEFINITIES

De term "alkylgroep" of "alkyl" omvat groepen met een rechte en vertakte koolstofketen. De term "alkyleen" heeft betrekking op een tweewaardige groep van een niet-gesubstitueerd of gesubstitueerd alkaan. Een " C_{1-6} -alkyl" is bijvoorbeeld een alkylgroep die 1 tot 6 koolstofatomen heeft. Voorbeelden van C_1 - C_6 -alkylgroepen met een rechte keten zijn onder andere, maar zijn niet beperkt tot, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl en n-hexyl. Voorbeelden van alkylgroepen met een vertakte keten zijn onder andere, maar zijn niet beperkt tot, isopropyl, t-butyl, isobutyl, etc. Voorbeelden van alkyleengroepen zijn onder andere, maar zijn niet beperkt tot, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ en $-(\text{CH}_2)_{1-3}$. Alkyleengroepen kunnen gesubstitueerd worden met groepen zoals hierna vermeld worden voor alkyl.

De term alkyl omvat zowel "niet-gesubstitueerde alkylen" als "gesubstitueerde alkylen", waarvan de laatstgenoemde betrekking heeft op alkylresten die substituenten hebben die een waterstof aan één of meer koolstoffen van

het koolwaterstofskelet vervangen. Dergelijke substituenten worden onafhankelijk gekozen uit de groep die bestaat uit halogeen, I, Br, Cl, F, -OH, -COOH, trifluormethyl, -NH₂, -OCF₃ en O-C₁-C₃-alkyl.

5 Gebruikelijke gesubstitueerde alkylgroepen zijn dus 2,3-dichloorpentyl, 3-hydroxy-5-carboxyhexyl, 2-aminopropyl, pentachloorbutyl, trifluormethyl, methoxyethyl, 3-hydroxypentyl, 4-chloorbutyl, 1,2-dimethyl-propyl en pentafluorethyl.

10 "Halogeen" omvat fluor, chloor, broom en jood.

Een aantal van de verbindingen in de onderhavige uitvinding kan voorkomen als stereoisomeren, waaronder enantiomeren, diastereomeren en geometrische isomeren. Geometrische isomeren zijn onder andere verbindingen van de
 15 onderhavige uitvinding die alkenylgroepen hebben die kunnen voorkomen als entgegen of zusammen conformaties, in welk geval alle geometrische vormen daarvan, zowel entgegen als zusammen, *cis* als *trans*, en mengsels daarvan onder de beschermingsomvang van de onderhavige uitvinding val-
 20 len. Sommige verbindingen van de onderhavige uitvinding hebben cycloalkylgroepen die bij meer dan één koolstofatoom gesubstitueerd kunnen zijn, in welk geval alle geometrische vormen daarvan, zowel *cis* als *trans*, en mengsels daarvan onder de beschermingsomvang van de onderhavige
 25 uitvinding vallen. Al deze vormen, waaronder (R), (S), epimeren, diastereomeren, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, (E), (Z), solvaten (waaronder hydraten), tautomeren en mengsels daarvan, komen in aanmerking voor de verbindingen van de onderhavige uitvinding.

30

KORTE BESCHRIJVING VAN DE TEKENINGEN

De figuren 1 - 8 zijn poederröntgendiffractiespectra (PXRD-spectra) van: 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yl-
 oxy)-1H-indazool-L-tartraat (figuur 1); 1-(2-fluorfenyl)-
 35 3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-edisylaet (figuur 2);
 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fuma-
 raat (figuur 3); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-

1H-indazool-hydrobromide (figuur 4); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hemi-L-tartraat (figuur 5); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-malaat (figuur 6); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fosfaat (figuur 7); en 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-sulfaat (figuur 8).

De figuren 9 - 16 zijn differentiële scanningscalorimetrie-warmteprofielen van: 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat (figuur 9); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-edisylaat (figuur 10); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fumaraat (figuur 11); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrobromide (figuur 12); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hemi-L-tartraat (figuur 13); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-malaat (figuur 14); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fosfaat (figuur 15); en 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-sulfaat (figuur 16).

Figuur 17 is een berekend poederröntgendiffractiespectrum (PXRD-spectrum) van: 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat.

UITVOERIGE BESCHRIJVING VAN DE UITVINDING

BEREIDING VAN VERBINDINGEN

Verbindingen van de onderhavige uitvinding (bijvoorbeeld verbindingen met formule I) kunnen bereid worden door de synthesesmethodologie die in het vakgebied bekend is, en de synthesesmethodologie die samengevat wordt in de schema's die hierna vermeld worden, toe te passen.

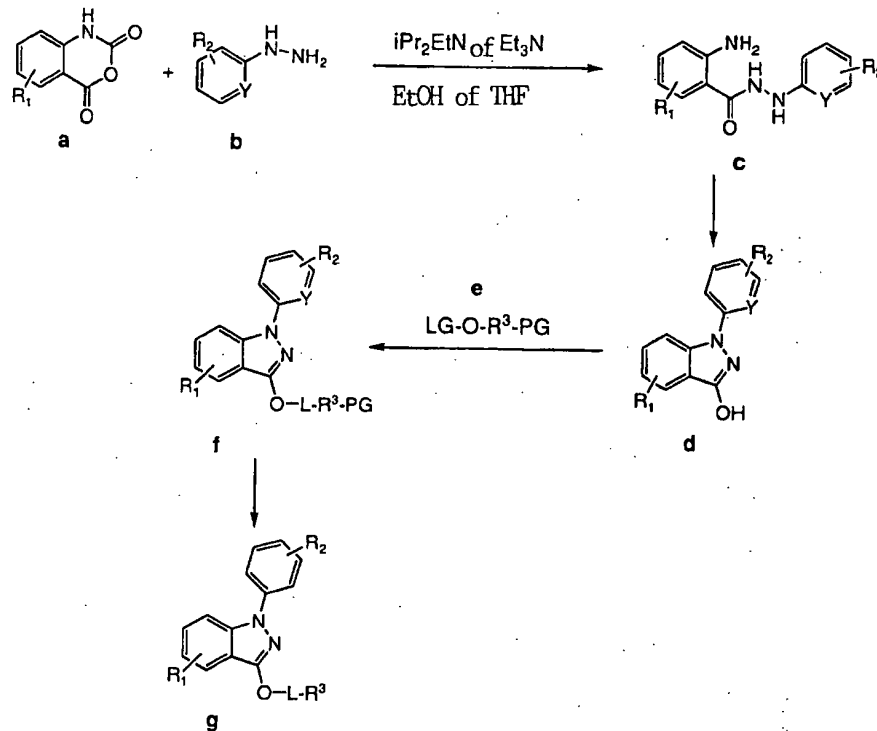
10

Schema 1

15

20

25



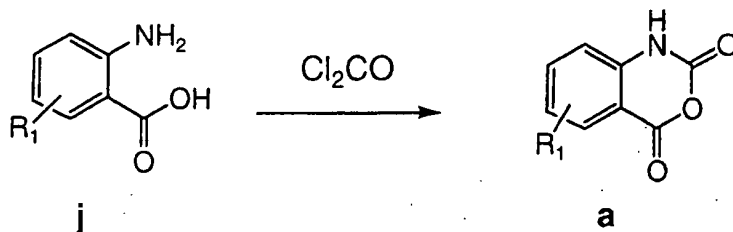
Een fenyldiazine **b** (bijvoorbeeld 2-fluorfenylhydrazine) of pyridinyldiazine (bijvoorbeeld 2-hydrazinopyridine) dat behandeld is met of zonder een base, zoals N,N-diisopropylethylamine of triethylamine, in een geschikt oplosmiddel (bijvoorbeeld ethanol of tetrahydrofuran (THF)), laat men reageren met het anhydride **a** (bijvoorbeeld isatoïnezuuranhydride) met als opbrengst het hydrazide **c** (bijvoorbeeld 2-amino-benzoëzuur-N'-(2-fluorfenyl)-hydrazide). **c** Wordt vervolgens aangezuurd en men

laat reageren met natriumnitriet, gevolgd door ethanol om het indazool **d** (bijvoorbeeld 1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-ol) te genereren.

Een mengsel van het 1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-ol **d**, een verbinding **e** (LG-O-L-R³-PG) en een base zoals een hydridebase (bijvoorbeeld natriumhydride, kaliumhydride), 2-t-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2,-diazafosforine (BEMP), 2-t-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2,-diazafosforine op polystyreen (PS-BEMP-hars), Na₂CO₃, K₂CO₃ of Cs₂CO₃ in wintervrije DMF (dimethylformamide) laat men reageren om **f** (bijvoorbeeld de t-butylester van 4-[1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxy]-piperidine-1-carbonzuur) te verschaffen. LG van **e** is een geschikte vertrekkende groep zoals methaansulfonyloxy, benzeensulfonyloxy, toluen-4-sulfonyloxy en trifluormethaansulfonyloxy. PG van **e** is een geschikte amine-beschermende groep zoals t-butylester (BOC). Ter zake deskundigen zullen erkennen dat een grote verscheidenheid aan beschermende groepen naast BOC gebruikt kunnen worden als een geschikte amine-beschermende groep voor R³ (zie bijvoorbeeld Greene en Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience; derde uitgave (1999)). Aldus is een voorbeeld van **e** de t-butylester van 4-methaansulfonyloxy-piperidine-1-carbonzuur. De PG-substituent van **f** wordt vervolgens verwijderd om **g** (bijvoorbeeld 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool) te verschaffen. Groepen zoals BOC kunnen onder zure omstandigheden gehydrolyseerd worden.

30

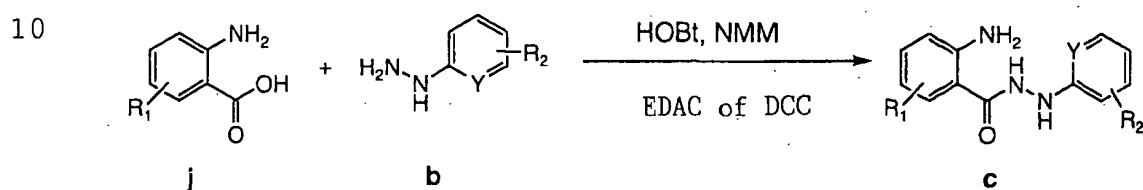
Schema 2



35

Schema 2 geeft de synthese van het anhyride **a** weer. **a** (bijvoorbeeld 6-fluor-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dion) kan gesynthetiseerd worden door een 2-aminobenzoëzuur **j** (bijvoorbeeld 2-amino-5-fluorbenzoëzuur) te laten reageren met een base zoals natriumcarbonaat in water, gevolgd door de toevoeging van een fosgeenoplossing in toluen.

Schema 3



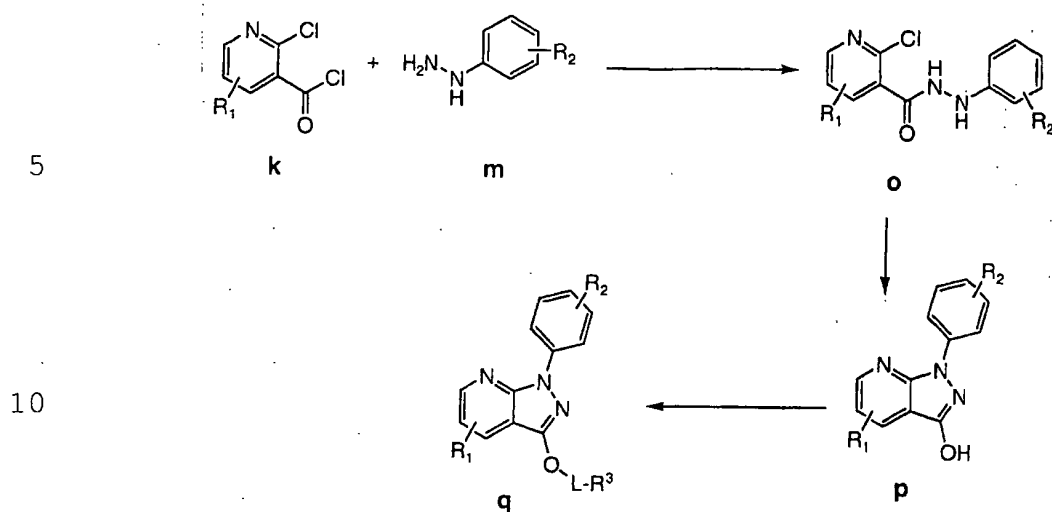
15 In schema 3 wordt een alternatieve syntheseroute naar **c** weergegeven. Men laat een 2-amino-benzoëzuur **j** (bijvoorbeeld 2-amino-5-chloor-benzoëzuur) reageren met een hydrazine **b** (bijvoorbeeld (2,5-difluor-fenyl)-hydrazine) bij aanwezigheid van een koppelingsreagens zoals 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide (EDCI), dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) en een base zoals dimethylaminopyridine (DMAP), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) of triethylamine met als opbrengst **c** (bijvoorbeeld 2-amino-5-chloor-benzoëzuur-N'-(2,5-difluor-fenyl)-hydrazide). Als andere mogelijkheid kan men **j** laten reageren met **b** en HOBT (1-hydroxybenzotriazolhydraat) in een oplosmiddel zoals droge THF (tetrahydrofuran). N-Me-morfoline (NMM) wordt daarna toegevoegd en vóór het toevoegen van EDAC-HCl (1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide-hydrochloride) om verbinding **c** te verschaffen.

20

25

30

Schema 4



Schema 4 geeft de synthese van het 1H-pyrazolo[3,4-
 15 b]pyridine **q** weer. Een nicotinoylchloride **k** (bijvoorbeeld
 2-chloornicotinoylchloride) laat men reageren met een hy-
 drazine **m** (bijvoorbeeld fenylhydrazine) en een base zoals
 triethylamine in een oplosmiddel zoals watervrij methy-
 leenchloride met als opbrengst **o** (bijvoorbeeld 1-fenyl-1H-
 20 pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-ol). Men laat de verbinding **o**
 cycliseren door te verwarmen bij 175°C om **p** te verschap-
 fen. Men laat **p** reageren zoals bij de transformatie van **d**
 naar **g** in schema 1 om **q** te verschaffen.

25 BEOORDELING VAN DE VERBINDINGEN

Verbindingen van de onderhavige uitvinding (bijvoor-
 beeld verbindingen met formule I en farmaceutisch aan-
 vaardbare zouten daarvan) kunnen geanalyseerd worden op
 hun vermogen om een norepinefrinetransporteur en/of een
 30 serotoninetransporteur te remmen.

Het vermogen van de verbindingen van de onderhavige
 uitvinding om een norepinefrinetransporteur en/of een se-
 rotoninetransporteur te remmen kan bepaald worden met ge-
 bruik van gebruikelijke analyses van het transport van ra-
 35 dioactief ligandreceptor. De receptoren kunnen op hetero-
 loge wijze tot expressie gebracht worden in cellijnen en
 experimenten kunnen uitgevoerd worden in membraanprepara-

ten van de cellijnen die een norepinefrinetransporteur en/of een serotoninetransporteur tot expressie brengen.

Bij bepaalde uitvoeringsvormen kunnen de verbindingen met formule I geanalyseerd worden op hun vermogen om door
5 capsaicine geïnduceerde mechanische allodynie te verlichten bij een rat (bijvoorbeeld Sluka, KA, (2002) *J of Neuroscience*, 22(13): 5687 - 5693). Een rattenmodel van door capsaicine geïnduceerde mechanische allodynie kan bijvoorbeeld als volgt uitgevoerd worden:

10 Op dag 0 worden mannetjes Sprague-Dawley ratten (~150 g) in de donker cyclus in zwevende kooien met een bodem van draad geplaatst en men laat ze gedurende 0,5 uur acclimatiseren in een verduisterde, rustige kamer. De drempel om hun poten terug te trekken (PWT) op dag 0 wordt
15 bepaald op de linkerachterpoot door Von Frey haarbeoordeling met gebruik van de Dixon op- en neerwerkwijze. Na beoordeling geeft men een injectie met 100 µl capsaicine (0,25% in 10% ethanol, 10% Tween 80, in steriele zoutoplossing) in de plantaire spier van de rechterachterpoot.
20 Op dag 6 wordt de PWT van de linkerachterpoot (contralateraal ten opzichte van de injectieplaats) bepaald voor elk dier. Dieren van de vooraflezingen op dag 6 met een PWT ≤ 11,7 g worden beschouwd als dieren met een allodynische respons en worden opnieuw gegroepeerd zodat elke kooi
25 vergelijkbare gemiddelde PWT-waarden had. Op dag 7 krijgen de dieren met een respons een dosis (bijvoorbeeld oraal, intraperitoneaal en subcutaan, etc.) met 10 ml/kg drager (0,5% HPMC (hydroxy-propylmethylcellulose)/0,2% Tween™
30 80), of drager plus verbinding. De contralaterale PWT-waarden worden bij 2 uur (of bij ongeveer de tijd die overeenkomt met de geschatte C_{max}) na de enkelvoudige dosis bepaald, waarbij de onderzoeker het doseringsschema niet kan zien. De ter zake deskundigen kunnen het geschikte
35 tijdstip bepalen om de contralaterale PWT-waarde (bijvoorbeeld 1 uur, 2 uur, etc.) te bepalen.

Voor elk dier wordt de PWT-waarde van dag 6 afgetrokken van de PWT-waarde na 2 uur om een delta PWT-waarde te

geven die de verandering in PWT als gevolg van de behandeling met geneesmiddel gedurende 2 uur voorstelt. Bovendien wordt de PWT van dag 6 afgetrokken van de PWT van dag 0 om het basislijnvenster van allodynie te geven dat bij elk dier aanwezig is. Om het % remming van allodynie van elk dier dat genormaliseerd wordt op dragercontroles, te bepalen wordt de volgende formule gebruikt:

$$\% \text{ Remming van Allodynie} = 100 \times \frac{(\text{Delta PWT (geneesmiddel)} - \text{gemiddelde Delta PWT (drager)})}{(\text{Basislijn} - \text{gemiddelde Delta PWT (drager)})}$$

FARMACEUTISCH AANVAARDBARE ZOUTEN EN SOLVATEN

De verbindingen die gebruikt moeten worden bij de onderhavige uitvinding, kunnen voorkomen in niet-gesolvateerde vormen evenals gesolvateerde vormen, waaronder gehydrateerde vormen. In het algemeen is het de bedoeling dat de gesolvateerde vormen, waaronder gehydrateerde vormen, onder de beschermingsomvang van de onderhavige uitvinding vallen.

De verbindingen van de onderhavige uitvinding (bijvoorbeeld verbindingen met formule I) kunnen verder beide farmaceutisch aanvaardbare zouten vormen, waaronder, maar niet beperkt tot, zuuradditie- en/of basische zouten. Farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen met formule (I) zijn onder andere de zuuradditie- en/of basische zouten (waaronder dizouten) daarvan. Voorbeelden van geschikte zouten kunnen bijvoorbeeld gevonden worden in Stahl en Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Wiley-VCH, Weinheim, Duitsland (2002); en Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *J. of Pharmaceutical Science*, 1977; 66: 1 - 19.

Farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten van de verbindingen met formule I zijn onder andere niet-toxische zouten die afkomstig zijn van anorganische zuren, zoals zoutzuur, salpeterzuur, fosforzuur, zwavelzuur, broomwaterstofzuur, joodwaterstofzuur, fosforigzuur en dergelijke, evenals de zouten die afkomstig zijn van organische

zuren, zoals alifatische mono- en dicarbonszuren, met fenyl
gesubstitueerde alkaanzuren, hydroxyalkaanzuren, alkaandi-
zuren, aromatische zuren, alifatische en aromatische sul-
fonzuren, etc. Dergelijke zouten zijn onder andere dus de
5 acetaat-, aspartaat-, benzoaat-, besylaats- (benzeensulfo-
naat-), bicarbonaat/carbonaat-, bisulfaat-, caprylaats-,
camsylaats- (kamfersulfonyl-), chloorbenzoaat-, citraats-,
edisylaats- (1,2-ethaandisulfonyl-), diwaterstoffosfaat,
dinitrobenzoaat-, esylaats- (ethaansulfonyl-), fumaraat-,
10 gluceptaats-, gluconaat-, glucuronaats-, hibenzoaat-, hydro-
chloride/chloride-, hydrobromide/bromide-, hydrojodide/jo-
dide-, isobutyraats-, monowaterstoffosfaat-, isethionaat-,
D-lactaats-, L-lactaats-, malaats-, maleaats-, malonaats-, man-
delaats-, mesylaats- (methaansulfonyl-), metafosfaat-, me-
15 thylbenzoaat-, methylsulfaat-, 2-napsylaats- (2-nafta-
leensulfonyl-), nicotinaats-, nitraats-, orotaats-,
oxalaats-, palmoaats-, fenylacetaats-, fosfaats-, ftalaats-,
propionaat-, pyrofosfaat-, pyrosulfaat-, saccharaats-, se-
bacaats-, stearaats-, suberaats-, succinaats-, sulfaats-, sul-
20 fiet-, D-tartraats-, L-tartraats-, tosylaat- (tolueensulfo-
naat-) en xinafoaatzouten, en dergelijke van verbindingen
met formule I. Ook komen de zouten van aminozuren in aan-
merking, zoals arginaat, gluconaat, galacturonaat, en der-
gelijke.

25 Zuuradditiezouten van de basische verbindingen kunnen
bereid worden door de vrije basevorm in contact te brengen
met een hoeveelheid van het gewenste zuur die voldoende is
om het zout te bereiden. De vrije basevorm kan geregene-
reerd worden door de zoutvorm in contact te brengen met
30 een base en de vrije base te isoleren. De vrije basevormen
verschillen iets van hun respectieve zoutvormen in bepaal-
de fysische eigenschappen zoals oplosbaarheid in polaire
oplosmiddelen.

35 Farmaceutisch aanvaardbare baseadditiezouten kunnen
gevormd worden met metalen of aminen, zoals alkali- en
aardalkalimetaalhydroxiden, of van organische aminen.
Voorbeelden van metalen die als kationen gebruikt worden,

zijn aluminium, calcium, magnesium, kalium, natrium, en dergelijke. Voorbeelden van geschikte aminen zijn onder andere arginine, choline, chloorprocaïne, N,N'-dibenzylethyleendiamine, diethylamine, diethanolamine, diolamine, 5 ethyleendiamine (ethaan-1,2-diamine), glycine, lysine, meglumine, N-methylglucamine, olamine, procaïne (benzathine), en tromethamine.

De baseadditieszouten van zure verbindingen kunnen bereid worden door de vrije zuurvorm in contact te brengen 10 met een hoeveelheid van de gewenste base die voldoende is om het zout te bereiden. De vrije zuurvorm kan geregeneerd worden door de zoutvorm in contact te brengen met een zuur en het vrije zuur te isoleren. De vrije zuurvormen kunnen iets van hun respectieve zoutvormen verschillen 15 in bepaalde fysische eigenschappen zoals oplosbaarheid in polaire oplosmiddelen.

FARMACEUTISCHE PREPARATEN EN WERKWIJZEN VOOR TOEDIENING

De onderhavige uitvinding verschaft ook farmaceutische preparaten die een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule I, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, bevatten samen met een farmaceutisch aanvaardbare drager, farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel of farmaceutisch aanvaardbare excipiënt 20 daarvoor. De uitdrukking "farmaceutisch preparaat" heeft betrekking op een preparaat dat geschikt is voor toediening bij medisch of veterinair gebruik. De uitdrukking "therapeutisch effectieve hoeveelheid" betekent een hoeveelheid van een verbinding, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, die voldoende is om de ziekte die 30 behandeld wordt, te remmen, te stoppen of een verbetering in de ziekte mogelijk te maken als zij afzonderlijk of samen met een ander farmaceutisch middel of behandeling toegediend wordt bij een specifieke patiënt of populatie van 35 patiënten. Bij een mens of ander zoogdier kan een therapeutisch effectieve hoeveelheid bijvoorbeeld experimenteel

in een laboratorium of klinisch verband bepaald worden voor de specifieke ziekte en patiënt die behandeld wordt.

Het moet begrepen worden dat bepaling van de juiste doseringsvormen, doseringshoeveelheden en toedienings-
5 routes valt binnen het niveau van gewone ter zake deskundigheid op het gebied van de farmacie en geneeskunde en wordt hierna beschreven.

Een verbinding van de onderhavige uitvinding kan als een farmaceutisch preparaat geformuleerd worden in de vorm
10 van een siroop, een elixer, een suspensie, een poeder, een korreltje, een tablet, een capsule, een zuigtablet, een pilletje, een oplossing in water, een crème, een zalf, een lotion, een gel, een emulsie, etc. Bij voorkeur zal een verbinding van de onderhavige uitvinding een afname ver-
15 oorzaken in symptomen of kenmerken van een ziekte die verband houden met een door norepinefrine gemedieerde en/of door serotonine gemedieerde stoornis, zoals die kwantitatief of kwalitatief gemeten wordt.

Voor het bereiden van farmaceutische preparaten uit
20 de verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen farmaceutisch aanvaardbare dragers vast of vloeibaar zijn. Preparaten met een vaste vorm zijn onder andere poeders, tabletten, pillen, capsules, cachets, zetpillen en dispergeerbare korreltjes. Een vaste drager kan één of meer
25 stoffen zijn die ook kunnen fungeren als verdunningsmiddelen, smaakstoffen, bindmiddelen, conserveringsmiddelen, middelen voor het desintegreren van tabletten of een inkapselend materiaal.

In poeders is de drager een fijn verdeelde vaste stof
30 die gemengd is met de fijn verdeelde actieve component. In tabletten wordt de actieve component in geschikte hoeveelheden gemengd met de drager die de noodzakelijke bindingseigenschappen heeft, en samengeperst in de vorm en de afmeting die gewenst worden.

35 De poeders en tabletten bevatten 1% tot 95% (gew./gew.) van de actieve verbinding. Bij bepaalde uitvoeringsvormen varieert de actieve verbinding van 5% tot

70% (gew./gew.). Geschikte dragers zijn magnesiumcarbo-
naat, magnesiumstearaat, talk, suiker, lactose, pectine,
dextrine, zetmeel, gelatine, tragantgom, methylcellulose,
natriumcarboxymethylcellulose, een laagsmeltende was, ca-
caoboter en dergelijke. Het is de bedoeling dat de term
5 "preparaat" de formulering van de actieve verbinding met
inkapselend materiaal als drager omvat waarbij een capsule
verschafft wordt waarin de actieve component met of zonder
andere dragers omgeven wordt door een drager, die dus er
10 samen mee is. Evenzo worden cachets en zuigtabletten om-
vat. Tabletten, poeders, capsules, pillen, cachets en
zuigtabletten kunnen gebruikt worden als vaste doserings-
vormen die geschikt zijn voor orale toediening.

Voor het bereiden van zepillen wordt een laagsmel-
15 tende was, zoals een mengsel van vetzuurglyceriden of ca-
caoboter, eerst gesmolten en wordt de actieve component
homogeen daarin gedispergeerd, zoals door roeren. Het ge-
smolten homogene mengsel wordt vervolgens in matrijzen met
een geschikte afmeting geschonken, men laat afkoelen en
20 daardoor vast worden.

Preparaten met een vloeibare vorm zijn onder andere
oplossingen, suspensies en emulsies, bijvoorbeeld water of
oplossingen van water en propyleenglycol. Voor parenteraal
injecteren kunnen vloeibare preparaten in oplossing gefor-
25 muleerd worden in een oplossing van polyethyleenglycol in
water.

Oplossingen in water die geschikt zijn voor oraal ge-
bruik, kunnen bereid worden door de actieve component op
te lossen in water en geschikte kleurmiddelen, smaakstof-
30 fen, stabilisatoren en verdikkingsmiddelen toe te voegen
naar gelang gewenst wordt. Suspensies in water die ge-
schikt zijn voor oraal gebruik, kunnen bereid worden door
de fijn verdeelde actieve component te dispergeren in wa-
ter met visceus materiaal, zoals natuurlijke of syntheti-
35 sche gommen, harsen, methylcellulose, natriumcarboxyme-
thylcellulose en andere welbekende suspendermiddelen.

Ook zijn opgenomen preparaten met een vaste vorm waarvan het de bedoeling is dat zij, kort vóór gebruik, omgezet worden in preparaten met een vloeibare vorm voor orale toediening. Dergelijke vloeibare vormen zijn onder
5 andere oplossingen, suspensies en emulsies. Deze preparaten kunnen, naast de actieve component, kleurmiddelen, smaakstoffen, stabilisatoren, buffers, kunstmatige en natuurlijke zoetstoffen, disperseermiddelen, verdikkingsmiddelen, oplosbaarmakende middelen en dergelijke bevat-
10 ten.

Het farmaceutische preparaat is bij voorkeur in een eenheidsdoseringsvorm. In een dergelijke vorm is het preparaat onderverdeeld in eenheidsdoses die geschikte hoeveelheden van de actieve component bevatten. De eenheids-
15 doseringsvorm kan een verpakt preparaat zijn waarbij de verpakking aparte hoeveelheden van het preparaat bevat, zoals verpakte tabletten, capsules en poeders in flesjes of ampullen. Ook kan de eenheidsdoseringsvorm een capsule, tablet, cachet of zuigtablet zelf zijn, of hij kan het geschikte aantal van elk hiervan in verpakte vorm zijn.
20

De hoeveelheid aan actieve component in een eenheidsdosispreparaat kan gevarieerd of ingesteld worden van 0,1 mg tot 1000 mg, bij voorkeur 1,0 mg tot 100 mg of van 1% tot 95% (gew./gew.) van een eenheidsdosis, in overeenstem-
25 ming met de specifieke toepassing en de kracht van de actieve component. Een eenheidsdosis kan bijvoorbeeld 10, 15, 20, 25, 30, 40 of 50 mg van een verbinding van de onderhavige uitvinding bevatten. Het preparaat kan, desgewenst, ook andere combineerbare therapeutische middelen
30 bevatten.

Farmaceutisch aanvaardbare dragers worden ten dele bepaald door het specifieke preparaat dat toegediend wordt, evenals door de specifieke werkwijze die gebruikt wordt om het preparaat toe te dienen. Aldus is er een gro-
35 te verscheidenheid aan geschikte formuleringen van farmaceutische preparaten van de onderhavige uitvinding (zie bijvoorbeeld *Remington: The Science and Practice of Phar-*

macy, 20^{ste} uitgave, Gennaro et al. red., Lippincott Williams en Wilkins, 2000).

Een verbinding van de onderhavige uitvinding, afzonderlijk of in combinatie met andere geschikte componenten, kan bereid worden in aërosolformuleringen (dat wil zeggen zij kunnen "verstoven" worden) om toegediend te worden via inhalatie. Aërosolformuleringen kunnen geplaatst worden in aanvaardbare drijfgassen onder druk, zoals dichloordifluormethaan, propaan, stikstof en dergelijke.

Preparaten die geschikt zijn voor parenterale toediening, zoals bijvoorbeeld via intraveneuze, intramusculaire, intradermale en subcutane routes, zijn onder andere waterige en niet-waterige, isotone steriele oplossingen om te injecteren die antioxidanten, buffers, bacteriostatica en opgeloste stoffen kunnen bevatten die het preparaat isotoon met het bloed van de toekomstige ontvanger maken, en waterige en niet-waterige steriele suspensies die suspendermiddelen, oplosbaar makende middelen, verdikkingsmiddelen, stabilisatoren en conserveringsmiddelen kunnen bevatten. Bij de toepassing van de onderhavige uitvinding kunnen preparaten bijvoorbeeld door intraveneuze infusie, oraal, plaatselijk, intraperitoneaal, intravesicaal of intrathecaal toegediend worden. De formuleringen van verbindingen kunnen aangeboden worden in afgesloten houders voor een eenheidsdosis of meerdere doses, zoals ampullen en flesjes. Oplossingen om te injecteren en suspensies kunnen bereid worden uit steriele poeders, korreltjes en tabletten van het soort dat eerder beschreven is.

De dosis die aan een patiënt toegediend wordt, moet in de context van de onderhavige uitvinding voldoende zijn om een heilzame therapeutische respons bij de patiënt in de tijd te bewerkstelligen. De term "patiënt" heeft betrekking op een lid van de klasse Mammalia. Voorbeelden van zoogdieren zijn onder andere, zonder beperking, mensen, primaten, chimpansees, knaagdieren, muizen, ratten, konijnen, paarden, vee, honden, katten, schapen en koeien. Bij bepaalde uitvoeringsvormen is de "patiënt" een mens.

De dosis zal bepaald worden door de effectiviteit van de specifieke verbinding die gebruikt wordt, en de conditie van de patiënt, evenals het lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak van de patiënt die behandeld moet worden.

5 De grootte van de dosis zal ook bepaald worden door het voorkomen, de aard en mate van eventuele bijwerkingen die optreden bij de toediening van een specifieke verbinding aan een specifieke patiënt. Bij het bepalen van de effectieve hoeveelheid van de verbinding die toegediend moet

10 worden bij de behandeling of preventieve behandeling van de ziekte die behandeld wordt, kan de arts factoren beoordelen zoals de circulerende plasmaspiegels van de verbinding, samengestelde toxiciteiten en/of de voortgang van de ziekte, etc. In het algemeen is het dosisequivalent van

15 een verbinding ongeveer 1 µg/kg tot 100 mg/kg voor een gebruikelijke patiënt. Veel verschillende toedieningswijzen zijn bij ter zake deskundigen bekend.

Wat betreft toediening kunnen de verbindingen van de onderhavige uitvinding toegediend worden bij een snelheid

20 die bepaald wordt door factoren die het farmacokinetische profiel van de verbinding, contra-geïndiceerde geneesmiddelen en de bijwerkingen van de verbinding bij verschillende concentraties kunnen omvatten, maar daar niet tot beperkt zijn, zoals dat van toepassing is op het gewicht

25 en de totale gezondheid van de patiënt. Toediening kan plaatsvinden via één enkele dosis of gedeelde doses.

Een voorbeeld van een gebruikelijke tablet omvat het volgende:

TABLETFORMULERING VOORBEELD 1

Tabletformulering	
Bestanddeel	Hoeveelheid
Een verbinding met formule I	50 mg
Lactose	80 mg
Maïszetmeel (voor mengsel)	10 g
Maïszetmeel (voor pasta)	8 mg
Magnesiumstearaat (1%)	2 mg
	150 mg

De verbindingen van de onderhavige uitvinding (bij-
 5 voorbeeld een verbinding met formule I, of een farmaceu-
 tisch aanvaardbaar zout daarvan) kunnen gemengd worden met
 de lactose en het maïszetmeel (voor mengsel) en tot een
 homogeen poeder gemengd worden. Het maïszetmeel (voor pas-
 ta) wordt gesuspendeerd in 6 ml water en onder roeren ver-
 10 warmd om een pasta te vormen. De pasta wordt aan het ge-
 mengde poeder toegevoegd en het mengsel wordt gegranu-
 leerd. De natte korreltjes worden door een harde zeef no.
 8 gevoerd en bij 50°C gedroogd. Het mengsel wordt gesmeerd
 met 1% magnesiumstearaat en tot een tablet geperst. De ta-
 15 bletten worden dagelijks bij een hoeveelheid van 1 tot 4
 aan een patiënt toegediend voor behandeling van een door
 norepinefrine gemedieerde en/of door serotonine gemedieer-
 de stoornis.

20 **WERKWIJZEN VOOR HET BEHANDELEN VAN DOOR NOREPINEFRINE
 GEMEDIEERDE EN/OF DOOR SEROTONINE GEMEDIEERDE STOOR-
 NISSEN**

De verbindingen van de onderhavige uitvinding en far-
 maceutische preparaten die een verbinding van de onderha-
 25 vige uitvinding bevatten, kunnen toegediend worden om een
 patiënt te behandelen die lijdt aan een door norepinefrine
 gemedieerde en/of door serotonine gemedieerde stoornis,
 waaronder stoornissen van het centrale zenuwstelsel, die

verlicht wordt door de remming van norepinefrinetransporteurs en/of serotoninetransporteurs.

Door norepinefrine gemedieerde en/of door serotonine gemedieerde stoornissen kunnen preventief, acuut en chronisch behandeld worden met gebruik van verbindingen van de onderhavige uitvinding, afhankelijk van de aard van de ziekte. In het algemeen is de gastheer of patiënt bij elk van deze werkwijzen een mens, hoewel andere zoogdieren ook baat kunnen vinden bij de toediening van een verbinding van de onderhavige uitvinding.

Bij therapeutische toepassingen kunnen de verbindingen van de onderhavige uitvinding bereid en toegediend worden in een grote verscheidenheid aan orale en parenterale doseringsvormen. De term "toedienen" heeft betrekking op de werkwijze van het in contact brengen van een verbinding met een patiënt. Aldus kunnen de verbindingen van de onderhavige uitvinding toegediend worden door injecteren, dat wil zeggen intraveneus, intramusculair, intracutaan, subcutaan, intraduodenaal, parenteraal of intraperitoneaal. Ook kunnen de verbindingen die hierin beschreven worden, toegediend worden door inhalatie, bijvoorbeeld intranasaal. Verder kunnen de verbindingen van de onderhavige uitvinding transdermaal, plaatselijk en via implantatie toegediend worden. Bij bepaalde uitvoeringsvormen worden de verbindingen van de onderhavige uitvinding oraal afgegeven. De verbindingen kunnen ook rectaal, bucaal, intravaginaal, oculair of door insufflatie afgegeven worden.

De verbindingen die bij de farmaceutische werkwijze van de uitvinding gebruikt worden, kunnen toegediend worden bij de aanvangsdosering van ongeveer 0,001 mg/kg tot ongeveer 100 mg/kg per dag. Bij bepaalde uitvoeringsvormen is het dagelijkse dosisbereik van ongeveer 0,1 mg/kg tot ongeveer 10 mg/kg. De doseringen kunnen echter gevarieerd worden afhankelijk van de behoeften van de patiënt, de ernst van de ziekte die behandeld wordt, en de verbinding die gebruikt wordt. De bepaling van de juiste dosering voor een specifieke situatie valt binnen de bekwaamheid

van de arts. In het algemeen wordt de behandeling geïnitieerd met kleinere doseringen die kleiner zijn dan de optimale dosis van de verbinding. Daarna wordt de dosering verhoogd met kleine vermeerderingen totdat het optimale effect onder de omstandigheden bereikt wordt. Voor het gemak kan de totale dagelijkse dosering gedeeld worden en in porties gedurende de dag toegediend worden, als dat gewenst wordt. De term "behandeling" omvat de acute, chronische of preventieve vermindering of verlichting van ten minste één symptoom of kenmerk dat gepaard gaat met of veroorzaakt wordt door de ziekte die behandeld wordt. Behandeling kan bijvoorbeeld vermindering van verscheidene symptomen van een ziekte, remming van de pathologische voortgang van een ziekte of volledige uitroeiing van een ziekte omvatten.

De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op een werkwijze voor het behandelen van een door norepinefrine gemedieerde en/of door serotonine gemedieerde stoornis waarbij men aan een zoogdier dat een dergelijke behandeling nodig heeft, een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule I toedient. Voorbeelden van door norepinefrine gemedieerde en/of door serotonine gemedieerde stoornissen zijn onder andere fibromyalgie, zware depressieve stoornissen van één enkele episode of terugkerende zware depressieve stoornissen, dysthymische stoornissen, depressieve neurose en neurotische depressie, melancholische depressie waaronder anorexia, gewichtsverlies, slapeloosheid, vroeg wakker worden in de ochtend of psychomotore retardatie; atypische depressie (of reactieve depressie) waaronder toegenomen eetlust, hypersomnie, psychomotore agitatie of prikkelbaarheid, seizoensaffectieve stoornis en pediatrie depressie; bipolaire stoornissen of manische depressie, bijvoorbeeld bipolaire I stoornis, bipolaire II stoornis en cyclothymische stoornis; gedragsstoornis; aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD); ontwrichtende gedragsstoornis; stoornissen in gedrag die verband houden met geestelijke retardatie, autis-

tische stoornis en gedragsstoornis; angststoornissen zoals panische stoornis met of zonder agorafobie, agorafobie zonder een historie van panische stoornis, specifieke fobieën, bijvoorbeeld specifieke fobieën voor dieren, sociale angst, sociale fobie, obsessieve-compulsieve stoornis, stress-stoornissen waaronder stoornis door stress na een trauma en acute stress-stoornis, en algemene angststoornissen; borderline persoonlijkheidsstoornis; schizofrenie en andere psychotische stoornissen, bijvoorbeeld schizofrenievormen, schizo-affectieve stoornissen, stoornissen met waanideeën, korte psychotische stoornissen, gedeelde psychotische stoornissen, psychotische stoornissen met waanideeën of hallucinaties, psychotische episoden van angst, angst die verband houdt met psychose, psychotische stemmingsstoornissen zoals ernstige zware depressieve stoornis; stemmingsstoornissen die gepaard gaan met psychotische stoornissen zoals acute manie en depressie die verband houdt met bipolaire stoornis; stemmingsstoornissen die verband houden met schizofrenie; delirium, dementie en amnestische en andere cognitieve of neurodegeneratieve stoornissen zoals de ziekte van Parkinson (PD), de ziekte van Huntington (HD), de ziekte van Alzheimer, ouderdomsdementie, dementie van het Alzheimer type, geheugenstoornissen, verlies van de uitvoerende functie, vasculaire dementie en andere dementieën, bijvoorbeeld als gevolg van de HIV-ziekte, trauma in het hoofd, de ziekte van Parkinson, de ziekte van Huntington, de ziekte van Pick, de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, of als gevolg van meerdere etiologieën; bewegingsstoornissen zoals akinesieën, dyskinesieën waaronder overerfbare paroxysmale dyskinesieën, spasticiteiten, syndroom van Tourette, Scott syndroom, verlammingen (bijvoorbeeld verlamming van Bell, hersenverlamming, verlamming bij de geboorte, brachiale verlamming, verlamming door slijtage, ischemische verlamming, progressieve bulbair verlamming en andere verlammingen) en akinetisch starheidssyndroom; extra-pyramidale bewegingsstoornissen zoals door medicatie geïnduceerde bewegings-

stoornissen, bijvoorbeeld door neuroleptica geïnduceerd Parkinsonisme, maligne neuroleptica-syndroom, door neuroleptica geïnduceerde acute dystonie, door neuroleptica geïnduceerde acute acathisie, door neuroleptica geïnduceerde tardieve dyskinesie en door medicatie geïnduceerd postu-
5 reel tremor; afhankelijkheid van chemicaliën en verslavingen (bijvoorbeeld afhankelijkheid van of verslaving aan alcohol, heroïne, cocaïne, benzodiazepinen, nicotine of fenobarbitol) en gedragsverslavingen zoals een verslaving
10 aan gokken; en oculaire stoornissen zoals glaucoom en ischemische retinopathie.

Bij één specifieke uitvoeringsvorm wordt aan patiënten die lijden aan fibromyalgie, een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule I of een
15 farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan toegediend. Patiënten die lijden aan fibromyalgie, vertonen in het algemeen een geschiedenis van wijdverspreide pijn en de aanwezigheid van pijn bij 11 van de 18 punten na palpatie (zie bijvoorbeeld Wolfe et al. (1990) Arthritis Rheum. 33:
20 160 - 172). Fibromyalgie-patiënten vertonen in het algemeen afwijkingen in de waarneming van pijn in de vorm van zowel allodynie (pijn van onschuldige prikkeling) als hyperalgesie (een verhoogde gevoeligheid voor een pijnlijke prikkeling).

25 Fibromyalgie-patiënten vertonen in het algemeen ook een reeks andere symptomen waaronder slaapstoornis en vermoeidheid. Hoewel minder algemeen dan pijn, vermoeidheid en slaapproblemen, kan een verscheidenheid aan andere symptomen eveneens optreden. Deze zijn onder andere hoofdpijnen, ochtendstijfheid, moeilijk kunnen concentreren,
30 een probleem met betrekking tot de bloedsomloop dat de kleine bloedvaten van de huid aantast (verschijnsel van Raynaud) en het prikkelbare darmsyndroom. Zoals bij veel aandoeningen die chronische pijn veroorzaken, zijn pijn, angst en depressie algemeen bij fibromyalgie-patiënten en
35 kunnen symptomen erger maken. Symptomen kunnen de neiging hebben te komen en te gaan. Er kunnen perioden zijn dat de

symptomen constant zijn (opvlammingen) die gevolgd kunnen worden door perioden dat de symptomen afwezig zijn (remis-sies). Sommige fibromyalgie-patiënten vinden dat kou, vochtig weer, emotionele spanning, overmatige inspanning
 5 en andere factoren hun symptomen verergeren.

Een meer specifieke uitvoeringsvorm van de onderhavi-ge uitvinding heeft betrekking op de hiervoor genoemde werkwijze waarbij de stoornis of aandoening die behandeld wordt, gekozen wordt uit zware depressie, depressie van
 10 één enkele episode, terugkerende depressie, depressie die geïnduceerd is door misbruik als kind, depressie na de bevalling, dysthymie, cyclothymie en bipolaire stoornis.

Een andere meer specifieke uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding heeft betrekking op de hiervoor ge-
 15 noemde werkwijze waarbij de stoornis of aandoening die behandeld wordt, gekozen wordt uit schizofrenie, schizoaf-fectieve stoornis, stoornis met waanideeën, door stof ge-induceerde psychotische stoornis, korte psychotische stoornis, gedeelde psychotische stoornis, psychotische
 20 stoornis als gevolg van een algemene medische aandoening en schizofrenievorme stoornis.

Een andere meer specifieke uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding heeft betrekking op de hiervoor ge-
 25 noemde werkwijze waarbij de stoornis of aandoening die behandeld wordt, gekozen wordt uit autisme, diepgaande ont-wikkelingsstoornis en aandachtstekortstoornis met hyperac-tiviteit.

Een andere meer specifieke uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding heeft betrekking op de hiervoor ge-
 30 noemde werkwijze waarbij de stoornis of aandoening die behandeld wordt, gekozen wordt uit algemene angststoornis, panische stoornis, obsessieve-compulsieve stoornis, stoornis door stress na een trauma en fobieën, waaronder socia-le fobie, agorafobie en specifieke fobieën.

35 Een andere meer specifieke uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding heeft betrekking op de hiervoor ge-noemde werkwijze waarbij de stoornis of aandoening die be-

handeld wordt, gekozen wordt uit bewegingsstoornissen zoals akinesieën, dyskinesieën waaronder overerfbare paroxysmale dyskinesieën, spasticiteiten, syndroom van Tourette, Scott syndroom, verlammingen (bijvoorbeeld verlamming van Bell, hersenverlamming, verlamming bij de geboorte, brachiale verlamming, verlamming door slijtage, ischemische verlamming, progressieve bulbaire verlamming en andere verlammingen) en akinetisch starheidssyndroom; en extra-pyrimidale bewegingsstoornissen zoals door medicatie geïnduceerde bewegingsstoornissen, bijvoorbeeld door neuroleptica geïnduceerd Parkinsonisme, maligne neuroleptica-syndroom, door neuroleptica geïnduceerde acute dystonie, door neuroleptica geïnduceerde acute acathisie, door neuroleptica geïnduceerde tardieve dyskinesie en door medicatie geïnduceerd postureel tremor.

Een andere meer specifieke uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding heeft betrekking op de hiervoor genoemde werkwijze waarbij de stoornis of aandoening die behandeld wordt, pijn is. Pijn heeft betrekking op acute evenals chronische pijn. Acute pijn is gewoonlijk kortdurend en gaat gepaard met hyperactiviteit van het sympathische zenuwstelsel. Voorbeelden zijn pijn na een operatie en allodynie. Chronische pijn wordt gewoonlijk omschreven als pijn die 3 tot 6 maanden duurt, en omvat somatogene pijn en psychogene pijn. Andere pijn is nociceptief.

Voorbeelden van de typen pijn die behandeld kunnen worden met de verbindingen met formule I van de onderhavige uitvinding en hun farmaceutisch aanvaardbare zouten, zijn onder andere pijn als gevolg van beschadiging van het zachte weefsel en perifere beschadiging, zoals acuut trauma, pijn die verband houdt met osteoartritis en reumatoïde artritis, pijn afkomstig van de skeletspier, zoals pijn die ervaren wordt na trauma; ruggengraatspijn, tandpijn, myofasciale pijnsyndromen, pijn na episiotomie en pijn als gevolg van brandwonden; diepe en viscerale pijn, zoals hartpijn, spierpijn, oogpijn, orofaciale pijn, bijvoorbeeld odontalgie, abdominale pijn, gynaecologische

pijn, bijvoorbeeld dysmenorroe, baringspijn en pijn die verband houdt met endometriose; pijn die verband houdt met zenuw- en wortelbeschadiging, zoals pijn die verband houdt met perifere zenuwstoornissen, bijvoorbeeld zenuwbeklem-
5 ming en brachiale plexusscheuringen, amputatie, perifere neuropathieën, aangezichtspijnen, atypische gezichtspijn, beschadiging aan het begin van de zenuw, trigeminusneuralgie, neuropathische lage rugpijn, met HIV verbonden neuropathische pijn, met kanker verbonden neuropathische pijn,
10 diabetische neuropathische pijn en arachnoïditis; neuropathische en niet-neuropathische pijn die verband houdt met carcinoom, die vaak aangeduid wordt als kankerpijn; pijn van het centrale zenuwstelsel, zoals pijn als gevolg van ruggenmerg- of hersenstambeschadiging; lage rugpijn;
15 ischias; fantoompijn, hoofdpijn, waaronder migraine en andere vasculaire hoofdpijnen, acute of chronische spanningshoofdpijn, clusterhoofdpijn, temperomandibulaire pijn en kaaksinuspijn; pijn als gevolg van ankylotische spondylitis en jicht; pijn die veroorzaakt wordt door verhoogde samentrekkingen van de blaas; pijn na een operatie;
20 lidtekenpijn; en chronische niet-neuropathische pijn zoals pijn die verband houdt met fibromyalgie, HIV, reumatoïde artritis en osteoartritis, artralgie en myalgie, verstui-kingen, verrekkingen en trauma zoals gebroken botten; en
25 pijn na een operatie.

Nog andere pijn wordt veroorzaakt door letsel of infectie van perifere gevoelszenuwen. Hij omvat, maar is niet beperkt tot, pijn van perifeer zenuwtrauma, herpesvirusinfectie, diabetes mellitus, fibromyalgie, causalgie,
30 plexusscheuring, neuroma, amputatie van ledematen en vaste stofculitis. Neuropathische pijn wordt ook veroorzaakt door zenuwbeschadiging door chronisch alcoholisme, menselijk immunodeficiëntievirusinfectie, hypothyroïdie, uremie of vitaminetekorten. Neuropathische pijn omvat, maar is
35 niet beperkt tot, pijn die veroorzaakt wordt door zenuwletsel, zoals bijvoorbeeld de pijn waaraan diabetici lijden.

Psychogene pijn is die pijn die optreedt zonder een orgaanooorsprong, zoals lage rugpijn, atypische gezichts- pijn en chronische hoofdpijn.

Andere typen pijn zijn: ontstekingspijn, osteoartri-
5 tische pijn, trigeminale neuralgie, kankerpijn, diabeti-
sche neuropathie, onrustige benensyndroom, acute herpeti-
sche en postherpetische neuralgie, causalgie, brachiale
plexusscheuring, occipitale neuralgie, jicht-, fantoom
arm/been-, brandwonden-neuralgie en andere vormen van
10 neuralgie, neuropathisch en idiopathisch pijnsyndroom.

Een andere meer specifieke uitvoeringsvorm van de on-
derhavige uitvinding heeft betrekking op de hiervoor ge-
noemde werkwijze waarbij de stoornis of aandoening die be-
handeld wordt, gekozen wordt uit delirium, dementie en am-
15 nestische en andere cognitieve of neurodegeneratieve
stoornissen zoals de ziekte van Parkinson (PD), de ziekte
van Huntington (HD), de ziekte van Alzheimer, ouderdomsde-
mentie, dementie van het Alzheimer type, geheugenstoornis-
sen, verlies van de uitvoerende functie, vasculaire demen-
20 tie en andere dementieën, bijvoorbeeld als gevolg van de
HIV-ziekte, trauma in het hoofd, de ziekte van Parkinson,
de ziekte van Huntington, de ziekte van Pick, de ziekte
van Creutzfeldt-Jakob, of als gevolg van meerdere etiolo-
gieën.

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen
samen toegediend worden aan een patiënt. De term "samen
toegediend" betekent de toediening van twee of meer ver-
schillende farmaceutische middelen of behandelingen (bij-
voorbeeld behandeling met straling) die aan een patiënt
30 toegediend worden door samenvoeging in hetzelfde farmaceu-
tische preparaat of afzonderlijke farmaceutische prepara-
ten. Dus samen-toediening omvat toediening op hetzelfde
tijdstip van één enkel farmaceutisch preparaat dat twee of
meer farmaceutische middelen bevat, of toediening van twee
35 of meer verschillende preparaten aan dezelfde patiënt op
hetzelfde of verschillende tijdstippen. Aan een patiënt
aan wie bijvoorbeeld een eerste dosering die een verbin-

ding van de onderhavige uitvinding bevat, om 8 uur 's morgens toegediend wordt en vervolgens een tweede therapeutisch middel 1 - 12 uur later, bijvoorbeeld 6 uur 's avonds, op diezelfde dag toegediend wordt, is een verbinding van de onderhavige uitvinding en het tweede therapeutische middel samen toegediend. Als andere mogelijkheid is aan een patiënt aan wie bijvoorbeeld één enkele dosering die een verbinding van de onderhavige uitvinding en een tweede therapeutisch middel bevat, om 8 uur 's morgens toegediend zou kunnen worden, een verbinding van de onderhavige uitvinding en het tweede therapeutische middel samen toegediend.

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen verder voor de behandeling van fibromyalgie samen toegediend worden met één of meer middelen die bruikbaar zijn voor het behandelen van één of meer indicaties van fibromyalgie die gekozen worden uit de groep die bestaat uit: niet-steroïdale middelen tegen ontsteking (hierna NSAID's) zoals piroxicam, loxoprofen, diclofenac, propionzuren zoals naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, ketoprofen en ibuprofen, ketorolac, nimesulide, acetaminofen, fenamaten zoals mefenamidezuur, indomethacine, sulindac, apazon, pyrazolonen zoals fenylbutazon, salicylaten zoals aspirine, COX-2-remmers zoals CELEBREX[®] (celecoxib), BEXTRA[®] (valdecoxib) en etoricoxib; steroïden, cortison, prednison, spierontspannende middelen waaronder cyclobenzaprine en tizanidine; hydrocodon, dextropropoxyfen, lidocaïne, opioïden, morfine, fentanyl, tramadol, codeïne, paroxetine (PAXIL[®]), diazepam, femoxetine, carbamazepine, milnacipran (IXEL[®]), Vestra[®], venlafaxine (EFFEXOR[®]), duloxetine (CYMBALTA[®]), topisetron (NAVOBAN[®]), interferon alfa (VELDONA), cyclobenzaprine, CPE-215, natriumoxbaat (XYREM[®]), Celexa[™] (citalopram HBr), ZOLOFT[®] (sertraline HCl), antidepressiva, tricyclische antidepressiva, amitriptyline, fluoxetine (PROZAC[®]), topiramaat, escitalopram, benzodiazepenen waaronder diazepam, broomazepam en tetrazepam, mianserine, clomipramine, imipramine, topiramaat en nortriptyline. De

verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen ook samen met alfa-2-delta-liganden toegediend worden. Voorbeelden van alfa-2-delta-liganden voor gebruik met de onderhavige uitvinding zijn die verbindingen die in het algemeen of specifiek beschreven worden in Amerikaans octrooi-schrift no. 4.024.175, in het bijzonder gabapentine (NEURONTIN®), EP641330, in het bijzonder pregabalin (LYRICA®), Amerikaans octrooi-schrift no. 5563175, WO9733858, WO9733859, WO9931057, WO9931074, WO9729101, WO02085839, in het bijzonder [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]azijnzuur, WO9931075, in het bijzonder 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazool-5-on en C-[1-(1H-tetrazool-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, WO9921824, in het bijzonder (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-azijnzuur, WO0190052, WO0128978, in het bijzonder (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-azijnzuur, EP0641330, WO9817627, WO0076958, in het bijzonder (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octaanzuur, PCT/IB03/00976, in het bijzonder (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptaanzuur, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonaanzuur en (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octaanzuur, EP1178034, EP1201240, WO9931074, WO03000642, WO0222568, WO0230871, WO0230881, WO02100392, WO02100347, WO0242414, WO0232736 en WO0228881, en farmaceutisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan, die allemaal hierin door verwijzing opgenomen worden.

Voor de behandeling van depressie, angst, schizofrenie of één van de andere stoornissen en aandoeningen waarnaar hiervoor in de beschrijvingen van de werkwijzen en farmaceutische preparaten van de onderhavige uitvinding verwezen wordt, kunnen de verbindingen van de onderhavige uitvinding gebruikt worden samen met één of meer andere antidepressiva of middelen tegen angst. Voorbeelden van klassen van antidepressiva die gebruikt kunnen worden in combinatie met de actieve verbindingen van de onderhavige uitvinding, zijn onder andere remmers van de heropname van norepinefrine, selectieve remmers van de heropname van serotonine (SRI's), NK-1 receptorantagonisten, monoamineoxi-

daseremmers (MAOI's), reversibele remmers van monoamine-oxidase (RIMA's), remmers van de heropname van serotonine en noradrenaline (SNRI's), antagonisten van de corticotropineafgeevende factor (CRF), α -adrenoreceptorantagonisten, 5 alfa-2-deltaliganden (A2D) (bijvoorbeeld NEURONTIN[®] en LYRICA[®], [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]azijnzuur, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazool-5-on en C-[1-(1H-tetrazool-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-azijnzuur, (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-azijnzuur, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octaanzuur, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptaanzuur, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonaanzuur en (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octaanzuur, etc.)), en atypische antidepressiva.

15 Geschikte remmers van de heropname van norepinefrine zijn onder andere tricyclische tertiaire amineverbindingen en tricyclische secundaire amineverbindingen. Geschikte tricyclische tertiaire amineverbindingen en tricyclische secundaire amineverbindingen zijn onder andere amitriptyline, 20 clomipramine, doxepin, imipramine, trimipramine, dothiëpin, butripyline, iprindool, lofepramine, nortriptyline, protriptyline, amoxapine, desipramine en maprotiline. Geschikte selectieve remmers van de heropname van serotonine zijn onder andere fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, 25 citalopram en sertraline. Voorbeelden van remmers van monoamineoxidase zijn onder andere isocarboxazide, fenelzine en tranylcyclopramine. Geschikte reversibele remmers van monoamineoxidase zijn onder andere moclobemide. Geschikte remmers van de heropname van serotonine en 30 noradrenaline die van nut zijn bij de onderhavige uitvinding, zijn onder andere venlafaxine en duloxetine. Geschikte CRF-antagonisten zijn onder andere die verbindingen die beschreven worden in de internationale octrooi-aanvraag no.'s WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 35 94/13676 en WO 94/13677. Geschikte atypische antidepressiva zijn onder andere bupropion, lithium, nefazodon, trazodon en viloxazine. Geschikte NK-1-receptorantagonisten

zijn onder andere die waarnaar verwezen wordt in internationaal octrooischrift publicatie WO 01/77100. Geschikte A2D-liganden zijn onder andere die waarnaar verwezen wordt in de internationale octrooischriften publicaties WO 99/21824, WO 01/90052, WO 01/28978, WO 98/17627, WO 00/76958 en WO 03/082807, en met name NEURONTIN[®] en LYRICA[®].

Geschikte klassen van middelen tegen angst die gebruikt kunnen worden in combinatie met de actieve verbindingen van de onderhavige uitvinding, zijn onder andere benzodiazepinen en serotonine IA (5-HT_{1A}) agonisten of antagonist, met name 5-HT_{1A} partiële agonisten, antagonist van de corticotropine-afgeevende factor (CRF). Geschikte benzodiazepinen zijn onder andere alprazolam, chloordiazepoxide, clonazepam, chloorazepaat, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam en prazepam. Geschikte 5-HT_{1A}-receptoragonisten of -antagonisten zijn onder andere buspiron, flesinoxan, gepiron en ipsapiron.

Geschikte antipsychotische middelen zijn onder andere zowel gebruikelijke als atypische antipsychotische middelen.

Gebruikelijke antipsychotische middelen zijn antagonist van dopaminereceptoren (D₂-receptoren). De atypische antipsychotische middelen hebben ook D₂ antagonistische eigenschappen, maar bezitten een verschillende bindingskinetiek voor deze receptoren en activiteit bij andere receptoren, in het bijzonder 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} en 5-HT_{2D} (Schmidt B. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 24: 2177, 1998).

De klasse van atypische antipsychotische middelen omvat clozapine (CLOZARIL[®]), 8-chloor-11-(4-methyl-1-piperaziny)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine (Amerikaans octrooischrift no. 3.539.573); risperidon (RISPERDAL[®]), 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazool-3-yl)piperidino]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-4-on (Amerikaans octrooischrift no. 4.804.663); olanzapine (ZYPREXA[®]), 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperaziny)-10H-thiëno[2,3-b][1,5]benzodiazepine (Amerikaans octrooischrift no.

5.229.382); quetiapine (SEROQUEL®), 5-[2-(4-dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepine-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanol (Amerikaans octrooischrift no. 4.879,288); aripiprazool (ABILIFY®), 7-(4-[4-(2,3-dichloorfenyl)-1-piperazinyl]-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl en 7-(4-[4-(2,3-dichloorfenyl)-1-piperazinyl]-butoxy)-3,4-dihydro-2(1H)-chinolinon (Amerikaans octrooischrift no.'s 4.734.416 en 5.006.528); sertindool, 1-[2-[4-[5-chloor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indool-3-yl]-1-piperidinyl]ethyl]imidazolidine-2-on (Amerikaans octrooischrift no. 4.710.500); amisulpride (Amerikaans octrooischrift no. 4.410.822); en ziprasidon (GEODON®), 5-[2-[4-(1,2-benzisothiazool-3-yl)piperazine-3-yl]ethyl]-6-chloorindoline-2-on-hydrochloridehydraat (Amerikaans octrooischrift no. 4.831.031).

15

VOORBEELDEN

Voorbeeld 1: 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride. Aan een slurrie van 2-fluorfenylhydrazine-hydrochloride (40,1 g, 246,7 mmol) in 411 ml EtOH werd di-isopropylethylamine (47,27 ml, 271,4 mmol) toegevoegd, gevolgd door vast isatoïnezuuranhydride (40,0 g, 246,7 mmol). De slurrie werd tot refluxtemperatuur verwarmd. Bij het refluxen ging alle vaste stof in oplossing en het refluxen werd gedurende 1,5 uur voortgezet. Men liet het reactiemengsel afkoelen tot kamertemperatuur en een nacht staan. De vaste stof die precipiteerde, werd afgefiltreerd en gewassen met EtOH (ethanol). Het filtraat werd drooggedampt en het resterende materiaal werd opgenomen in EtOAc (ethylacetaat), gewassen met water en gedroogd op Na₂SO₄. De EtOAc-oplossing werd geconcentreerd en de resterende olie werd opgenomen in een minimale hoeveelheid ether. De etheroplossing werd vervolgens fijngemaakt met heptaan. De vaste stof die verkregen werd, werd samengevoegd met de voorgaande vaste stof met als opbrengst 34,89 g van het hydrazide. Van het hydrazide werd een slurrie gemaakt in 307 ml van een 1 M oplossing van HCl. De slurrie werd afgekoeld tot 0°C en natriumnitriet (19,62

35

g, 284,4 mmol) in 100 ml water werd toegevoegd. Vervolgens werd 582 ml EtOH toegevoegd en men liet de slurrie gedurende 2 uur refluxen en vervolgens liet men een nacht staan bij kamertemperatuur. De verkregen slurrie werd gefiltreerd en gewassen met EtOH. Het filtraat werd geconcentreerd met als opbrengst meer vaste stof. Na samenvoegen met de eerste partij vaste stof werd het materiaal opnieuw gekristalliseerd in 95:5 EtOH:i-PrOH (isopropanol) met als opbrengst 23,45 g 1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-ol (tussenproduct **1**). MS (APCI): 229 (M+1, 100%).

Aan een oplossing van t-butyl-4-hydroxy-1-piperidinecarboxylaat (0,94 g, 4,66 mmol) en methaansulfonylchloride (0,43 ml, 5,56 mmol) in 10 ml water vrije CH₂Cl₂ bij 0°C werd triethylamine (0,71 ml, 5,09 mmol) toegevoegd. De kleurloze oplossing veranderde in een witte suspensie. Het reactiemengsel werd gedurende 2 uur geroerd bij 0°C. Ether (50 ml) werd aan de witte suspensie toegevoegd en het precipitaat werd door filtratie verwijderd. Het residu werd twee keer gewassen met 10 ml ether. Het samengevoegde filtraat en de wassingen werden geconcentreerd aan een rotatieverdamer. De resterende olie werd gechromatografeerd op silicagel met 50% EtOAc in hexanen met als opbrengst 1,06 g tussenproduct **2** (t-butylester van 4-methaansulfonyloxy-piperidine-1-carbonzuur) als een witte vaste stof. MS (APCI): 224 (100%), 180 (32%).

Een mengsel van tussenproduct **1** (0,41 g, 1,80 mmol), tussenproduct **2** (0,53 g, 1,90 mmol) en natriumhydride (60% dispersie in minerale olie, 0,099 g, 2,48 mmol) in 13 ml water vrije DMF (dimethylformamide) werd gedurende 7 uur geroerd bij 100°C. Na afkoelen tot kamertemperatuur werden een verzadigde oplossing van NH₄Cl (40 ml) en water (15 ml) toegevoegd om de reactie te blussen. Het mengsel werd drie keer geëxtraheerd met 50 ml ether. De samengevoegde extracten werden gedroogd op MgSO₄ en vervolgens geconcentreerd aan een rotatieverdamer. De resterende olie werd gechromatografeerd op silicagel met 20% EtOAc in hexanen met als opbrengst 0,52 g tussenproduct **3** (t-butylester van

(4-[1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxy]-piperidine-1-carbonzuur) als een lichtgele olie. MS (APCI): 412 (M+1, 62%), 356 (46%), 312 (100%).

Aan een oplossing van tussenproduct **3** (0,52 g, 1,26 mmol) in 4 ml EtOAc bij kamertemperatuur werd 4 ml van een 4 M oplossing van HCl in dioxaan toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 3 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd geconcentreerd aan een rotatieverdamer. EtOAc (30 ml) werd toegevoegd om het olieachtige residu op te lossen. De oplossing werd opnieuw geconcentreerd aan een rotatieverdamer om het laatste spoor dioxaan te verwijderen. Methanol (3 ml) werd toegevoegd om het olieachtige residu opnieuw op te lossen. Ether (30 ml) werd langzaam aan de oplossing toegevoegd. De troebele oplossing werd geconcentreerd aan een rotatieverdamer met als opbrengst vast materiaal. De vaste stof werd gedurende 15 minuten fijngemaakt met 5 ml 1:1 EtOAc in ether. Nog eens 20 ml ether werd toegevoegd en het precipitaat werd door filtratie verzameld. Na twee keer wassen met 5 ml ether werd de vaste stof een nacht onder vacuüm gedroogd bij 95°C met als opbrengst 0,36 g van het titelproduct als een wit poeder.

Voorbeeld 2: (S)-(+)-1-(2-fluorfenyl)-3-(morfoline-2-yl-methoxy)-1H-indazool-maleaat. (S)-3-hydroxymethylmorfoline werd bereid volgens de werkwijze die beschreven wordt in *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1934 - 1942. Tussenproduct **5** (t-butylester van (S)-2-hydroxymethyl-morfoline-4-carbonzuur) werd bereid onder standaardomstandigheden (NaOH, di-t-butyl-dicarbonaat, H₂O/THF, 0°C), Smpt = 67 - 68°C.

Tussenproduct **6** (t-butylester van 2-methaansulfonyloxymethyl-morfoline-4-carbonzuur) werd bereid volgens de werkwijze die hiervoor beschreven is voor de bereiding van tussenproduct **2**, met gebruik van tussenproduct **5** als het uitgangsmateriaal. $[\alpha]_D^{24} = +18,4^\circ$ (CHCl₃, c = 8,9), MS (APCI): 240 (95%), 196 (100%).

Tussenproduct **7** (t-butylester van (S)-2-[1-(2-fluorfenyl)-1H-indazool-3-yloxymethyl]-morfoline-4-carbonzuur) werd bereid volgens de werkwijze die hiervoor beschreven is voor de bereiding van tussenproduct **3**, met gebruik van
5 tussenproduct **6** als het uitgangsmateriaal en werd gedurende 3,5 uur geroerd bij 100°C. $[\alpha]_D^{24} = +16,0^\circ$ (CHCl₃, c = 5,0), MS (APCI): 410 (M+H, 80%), 310 (100%).

Aan een oplossing van het tussenproduct **7** (0,86 g, 2,00 mmol) in 6 ml EtOAc werd 6 ml van een 4 M oplossing
10 van HCl in dioxaan toegevoegd bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd gedurende 2,5 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd geconcentreerd aan een rotatieverdamer. Het residu werd op een met een 5% oplossing van HOAc in MeOH voorgewassen Varian Mega Bond Elut
15 SCX kolom gebracht. De kolom werd vier keer gewassen met 50 ml MeOH om HCl te verwijderen. Het amine werd eruit geelueerd met een 1 N oplossing van NH₃ in MeOH (3 x 40 ml) met als opbrengst 0,52 g van de vrije base als een kleurloze olie. De olie werd vervolgens opgelost in 75 ml
20 ether. Een oplossing van maleïnezuur (0,187 g, 1,61 mmol) in 2 ml MeOH werd langzaam bij kamertemperatuur aan de amine-oplossing toegevoegd. Een wit precipitaat werd gevormd en de suspensie werd gedurende 10 minuten bij kamertemperatuur geroerd. De witte vaste stof werd door filtratie verzameld. Hij werd twee keer gewassen met 10 ml ether
25 en vervolgens een nacht onder vacuüm gedroogd bij 100°C met als opbrengst 0,661 g van het titelproduct als een wit poeder.

Voorbeeld 3: (S)-(+)-1-(2,4-difluorfenyl)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool-maleaat. Aan een slurrie van 2,4-difluorfenylhydrazine-hydrochloride (15,2 g) in 140 ml EtOH bij kamertemperatuur werd 15,64 ml di-isopropylethylamine toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 20 minuten geroerd, totdat bijna alles in oplossing was, vervolgens werd isatoïnezuuranhydride (14,0 g) toegevoegd. Het mengsel werd tot refluxtemperatuur verwarmd, op welk punt een oplossing gevormd werd. Na 1,5 uur werd het reactiemengsel afgekoeld tot kamertemperatuur en men liet een nacht staan. De vaste stof die precipiteerde, werd afgefiltreerd, gewassen met EtOH en gedroogd met als opbrengst 9,36 g (44% opbrengst) 2-amino-benzoëzuur-N'-(2,4-difluorfenyl)-hydrazide (tussenproduct **17**): MS (APCI): (M+1) = 264, (M-1) = 262.

Tussenproduct **17** (9,80 g, 37,3 mmol) werd geroerd in 82 ml 1 M HCl (aq), afgekoeld tot 0°C en een oplossing van natriumnitriet (5,1 g, 74 mmol) in 18 ml water werd voorzichtig via een pipet toegevoegd. Een dikke suspensie werd gevormd. 106 ml EtOH werd toegevoegd en het reactiemengsel werd tot refluxtemperatuur verwarmd. Een dik schuim werd gevormd dat niet roerde. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur, verdund met 100 ml 1:1 EtOH:H₂O, goed roeren werd hervat en het mengsel werd gedurende 2 uur tot refluxtemperatuur verwarmd. Het reactiemengsel werd een nacht tot kamertemperatuur afgekoeld, het precipitaat werd afgefiltreerd, gewassen met H₂O en in de Buchner trechter gedroogd met als opbrengst 7,55 g van een plamuurkleurige vaste stof, 1-(2,4-difluorfenyl)-1H-indazool-3-ol (tussenproduct **18**) als het product: MS (APCI): (M+1) = 247.

Tussenproduct **19** (t-butylester van 2-[1-(2,4-difluorfenyl)-1H-indazool-3-yloxymethyl]-morfoline-4-carbonzuur) werd bereid volgens de werkwijze die hiervoor beschreven is voor de bereiding van tussenproduct **3**, met gebruik van tussenproduct **6** en tussenproduct **18** als de uitgangsmateri-

alen en gedurende 3 uur geroerd bij 100°C. $[\alpha]_D^{24} = +19,4^\circ$ (CHCl₃, c = 5,4), MS (APCI): 446 (M+H, 100%), 346 (90%).

Het titelproduct werd bereid uit tussenproduct 19 volgens de werkwijze die hiervoor beschreven is voor de
5 bereiding van voorbeeld 2.

De voorbeelden 4 - 13 werden gesynthetiseerd op een wijze die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld 1.

10

Voorbeeld 14: (R)-1-fenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride. Aan een slurrie van isatoïne-zuuranhydride (50,0 g, 308,3 mmol) in 514 ml EtOH werd fenylhydrazine (30,33 ml, 308,3 mmol) toegevoegd en de slurrie werd tot refluxtemperatuur verwarmd. Bij refluxen ging
15 alle vaste stof in oplossing en het refluxen werd gedurende 1,5 uur voortgezet. Men liet de reactieoplossing afkoelen tot kamertemperatuur en een nacht staan. De vaste stof die precipiteerde, werd afgefiltreerd en gewassen met EtOH
20 met als opbrengst 46,55 g (66% opbrengst) van een witte vaste stof als het gewenste hydrazide. Van het hydrazide (46,55 g, 204,8 mmol) werd een slurrie gemaakt in 442,3 ml van een 1 M oplossing van HCl. De slurrie werd afgekoeld tot 0°C en natriumnitriet (28,26 g, 409,6 mmol) in 100 ml
25 water werd toegevoegd. Vervolgens werd 582 ml EtOH toegevoegd en de slurrie werd gedurende 2 uur tot refluxtemperatuur verwarmd, vervolgens afgekoeld tot kamertemperatuur en men liet een nacht staan. De verkregen slurrie werd gefiltreerd met als opbrengst 15 g gele vaste stof. Het volume van het filtraat werd verminderd en meer vaste stof werd verkregen. De vaste stof werd samengevoegd en opnieuw gekristalliseerd uit 95:5 EtOH:i-PrOH met als opbrengst 26,50 g (61%) lichtgele vaste stof als tussenproduct 28 (1-fenyl-1H-indazool-3-ol): smpt = 209 - 211°C.

35 Tussenproduct 29 (t-butylester van (R)-3-(1-fenyl-1H-indazool-3-yloxymethyl)-pyrrolidine-1-carbonzuur) werd bereid volgens de werkwijze die hiervoor beschreven is voor

de bereiding van tussenproduct **3**, met gebruik van tussenproduct **28** (0,250 g, 1,19 mmol) en de t-butylester van (R)-3-methaansulfonyloxymethyl-pyrrolidine-1-carbonzuur (0,370 g, 1,30 mmol) die bereid werd volgens *J. Med. Chem.* 5 **1999**, 42, 677), als de uitgangsmaterialen en 1,70 mmol 95% NaH, gedurende 18 uur verwarmen bij 100°C, vervolgens toevoegen van 1,70 mmol 60% NaH en gedurende 20 uur verwarmen bij 100°C. De resterende olie werd gechromatografeerd op silicagel met 10% aceton in hexanen met als opbrengst 10 0,275 g tussenproduct **29** als een heldere olie.
MS (M+1) = 394, 294 (M-BOC).

Tussenproduct **29** (0,275 g, 0,699 mmol) werd opgelost in 2,3 ml EtOAc en 2,3 ml HCl (4 M in dioxaan) werd toegevoegd bij kamertemperatuur. Na een nacht roeren werd het 15 oplosmiddel verdampt. Het residu werd behandeld met ~30 ml EtOAc en vervolgens geconcentreerd. Dit werd herhaald om al het dioxaan en HCl te verwijderen. De verkregen witte vaste stof werd fijngemaakt met ~20 ml 1:2 EtOAc:ether, gefiltreerd, twee keer gewassen met 5 ml ether en in een 20 vacuümoven een nacht gedroogd bij 60°C met als opbrengst het titelproduct als een lichtgeelbruin poeder (0,192 g, 83% opbrengst).

De voorbeelden 15 - 26 werden gesynthetiseerd op een wijze 25 die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld 14.

Voorbeeld 27: 1-(2,5-difluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yl-oxy)-1H-indazool-hydrochloride. Tussenproduct **33** (1-(2,5- 30 difluor-fenyl)-1H-indazool-3-ol) werd bereid volgens de werkwijze die hiervoor beschreven is voor de bereiding van tussenproduct **28**, met gebruik van 2,5-difluorfenylhydrazine (15,1 g, 105 mmol) en isatoïnezuuranhydride (17,0 g, 101 mmol) als uitgangsmaterialen en verwarmen van 35 het reactiemengsel gedurende 3,5 uur bij refluxtemperatuur. Het hydrazide werd geïsoleerd als een licht zandkleurige vaste stof (15,6 g, 59% opbrengst): MS (APCI);

(M+1) = 264, (M-1) = 262. Volgens dezelfde werkwijze werd het hydrazide (15,6 g, 59,3 mmol) omgezet in tussenproduct **33** (12,89 g, 88% opbrengst) als een plamuurkleurige vaste stof: MS (APCI): (M+1) = 247, (M-1) = 245.

5 Aan een oplossing van tussenproduct **33** (0,300 g, 1,22 mmol) in 12 ml DMF werd 0,600 g (1,80 mmol) cesiumcarbonaat toegevoegd, gevolgd door het tussenproduct **2** (0,370 g, 1,30 mmol). Het mengsel werd gedurende 24 uur verwarmd tot 80°C en vervolgens afgekoeld tot kamertemperatuur. De
10 reactie werd geblust met verzadigd NH₄Cl en wat extra H₂O, en vervolgens 3 keer geëxtraheerd met Et₂O. De extracten werden één keer gewassen met H₂O, vervolgens één keer met pekkel, gedroogd op MgSO₄ en geconcentreerd tot 0,515 g gele olie. Het product werd gezuiverd met flashchromatografie (5 - 10% EtOAc/hexanen, 90 g silica) om tussenproduct
15 **34** te isoleren (t-butylester van 4-[1-(2,5-difluor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxy]-piperidine-1-carbonzuur) als een gele olie (0,340 g, 65% opbrengst): MS (M+1) = 430 (vrij klein), 330 (M-BOC).

20 Tussenproduct **34** (0,334 g, 0,778 mmol) werd behandeld met HCl in dioxaan/EtOAc volgens de werkwijze voor tussenproduct **30** onder roeren bij kamertemperatuur gedurende 3,5 uur. Na het gebruikelijke opwerken werd de vaste stof fijngemaakt met 20 ml 1:1 EtOAc:ether, gefiltreerd, twee
25 keer gewassen met 5 ml ether en in een vacuümoven gedroogd bij 60°C met als opbrengst het titelproduct als een wit poeder (0,240 g, 84% opbrengst): MS (APCI): (M+1) = 330.

De voorbeelden 28 - 40 werden gesynthetiseerd op een wijze
30 die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld 27.

Voorbeeld 41: 1-(4-chloor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride. 4-Chloorfenylhydrazine-hydrochloride (2,105 g, 14,76 mmol) werd gesuspendeerd in EtOH
35 (25 ml), behandeld met di-isopropylethylamine (2,253 ml, 12,93 mmol) en gedurende 30 minuten geroerd. Isatoïnezuur-

anhydride (1,918 g, 11,76 mmol) werd toegevoegd en het mengsel werd gedurende 3 uur tot refluxtemperatuur verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur en een nacht geroerd. Het materiaal werd drooggedampt en het verkregen residu werd verdeeld tussen EtOAc (~25 ml) en een 50% verzadigde oplossing van NaCl (3 x 30 ml). De organische laag (die ook een kleine hoeveelheid emulsie bevatte die na 3 extracties niet wilde verdwijnen) werd gedroogd op MgSO₄ en geconcentreerd tot een oranje vaste stof. Het materiaal werd fijngemaakt met EtOAc, gefiltreerd en gespoeld met nog meer EtOAc. Het filtraat werd drooggedampt en behandeld met DCM (dichloormethaan). Het mengsel werd een nacht geroerd. Het mengsel werd gefiltreerd, gespoeld met DCM en de vaste stof werd gedroogd met als opbrengst 1,538 g (50%) 2-amino-benzoëzuur-N'-(4-chloor-fenyl)-hydrazide (tussenproduct **40**) als een mauvekleurige vaste stof. MS (APCI): (M+1) = 262,1, (M-1) = 260,0.

Tussenproduct **40** (1,538 g, 5,877 mmol) werd gesuspenderd in 1 M HCl (12 ml), afgekoeld tot 0°C en druppelsgewijs behandeld met een oplossing van natriumnitriet (811 mg, 11,75 mmol) in water (5 ml). Het mengsel werd gedurende 10 minuten geroerd bij 0°C, verdund met 1:1 EtOH/H₂O (25 ml), gedurende 3 uur verwarmd tot refluxtemperatuur, vervolgens afgekoeld tot kamertemperatuur en gedurende ongeveer 1 uur geroerd. Het mengsel werd gefiltreerd en gespoeld met water. De geïsoleerde vaste stof werd behandeld met Et₂O en EtOAc, gevolgd door 1 N NaOH. Een grote hoeveelheid vaste stof bleef achter die niet wilde oplossen. Het mengsel werd in een scheitrechter geschonken en men liet scheiden. Alle vaste stof verdeelde zich in de organische laag, dus werd de waterlaag gedroogd (die aangeduid werd als waterlaag 1). De organische laag werd vervolgens behandeld met nog meer 1 N NaOH. De vaste stof verdeelde zich vervolgens in de waterlaag en deze werd ook gedroogd (met vaste stof -- die aangeduid werd als waterlaag 2). Beide waterlagen werden behandeld met geconcentreerd HCl

totdat ze ongeveer neutraal waren. Waterlaag 1 vormde een mooie vaste stof die afgefiltreerd werd, gespoeld werd met water en gedroogd werd. De vaste stof werd gedurende 2 dagen gedroogd in een vacuümoven bij 50°C met als opbrengst
5 141 mg (9,8%) 1-(4-chloor-fenyl)-1H-indazool-3-ol (tussenproduct **41**) als een geelbruine vaste stof. Waterlaag 2 vormde echter grote klonten vaste stof die eruit zagen als een emulsie. Men liet dit materiaal gedurende 2 dagen bij kamertemperatuur staan en vervolgens werd het krachtig ge-
10 roerd totdat alle klonten uit elkaar vielen. Ethylacetaat werd vervolgens toegevoegd, het mengsel werd basisch gemaakt met 1 N NaOH en de vaste stof werd afgefiltreerd en gewassen met EtOAc. De vaste stof werd gedurende drie dagen gedroogd in een vacuümoven bij 50°C met als opbrengst
15 522 mg (36%) tussenproduct **41** als een witte vaste stof. MS (APCI): (M+1) = 245,1, (M-1) = 243,0.

Tussenproduct **41** (300 mg, 1,226 mmol) werd samengevoegd met droge DMF (10 ml), behandeld met PS-BEMP-hars (2-t-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-
20 1,3,2,-diazafosforine op polystyreen) (1,115 g) en gedurende 30 minuten geroerd. Een oplossing van tussenproduct **2** (377 mg, 1,349 mmol) in droge DMF (5 ml) werd langzaam druppelsgewijs toegevoegd en het mengsel werd een nacht tot 70°C verwarmd. Het mengsel werd gefiltreerd om de hars
25 te verwijderen en de hars werd gewassen met hete DMF. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd. Het ruwe materiaal werd gechromatografeerd over 20 g silicagel waarbij geëluëerd werd met 8% EtOAc/hexanen. De geschikte fracties werden samengevoegd en geconcentreerd met als opbrengst
30 212 mg (40%) van de t-butylester van 4-[1-(4-chloor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxy]-piperidine-1-carbonzuur (tussenproduct **42**) als een kleurloos glas. MS (APCI): (M-1) = 426,2.

Tussenproduct **42** (212 mg, 0,495 mmol) werd opgelost
35 in EtOAc (2 ml), behandeld met 4 M HCl in dioxaan (1,61 ml, 6,44 mmol) en een nacht bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd onder vacuüm geconcentreerd, behandeld

met EtOAc en weer geconcentreerd. Deze werkwijze werd 5
keer herhaald. De verkregen witte vaste stof werd fijngemaakt met Et₂O, gefiltreerd, gespoeld met Et₂O en in een
vacuümoven gedroogd bij 50°C met als opbrengst 155 mg
5 (86%) van het titelproduct - 1-(4-chloor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride - als een
witte vaste stof.

De voorbeelden 42 - 43 werden gesynthetiseerd op een
10 wijze die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld 41, behalve dat di-isopropylethylamine vervangen werd door triethylamine en ethanol vervangen werd door tetrahydrofuran (THF).

15 **Voorbeeld 44: (S)-(-)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1-pyridine-2-yl-1H-indazool-maleaat.** Een mengsel van isatoïne-zuuranhydride (3,51 g, 2,15 mmol) en 2-hydrazinopyridine (2,40 g, 2,20 mmol) in 35 ml EtOH liet men gedurende 17
20 uur refluxen. Na 15 minuten refluxen veranderde de suspensie in een bruine oplossing en werd gasontwikkeling waargenomen. Aan het eind van de periode van 17 uur werd het reactiemengsel afgekoeld tot kamertemperatuur en werd de bruine oplossing geconcentreerd aan een rotatieverdamer. Het residu werd gechromatografeerd op silicagel met 65%
25 EtOAc in hexanen. De fracties die het product bevatten, werden samengevoegd en geconcentreerd. De vaste stof werd gedurende 15 minuten fijngemaakt met ether (100 ml) en door filtratie verzameld. Hij werd aan de lucht gedroogd met als opbrengst 2,68 g 2-amino-benzoëzuur-N'-pyridine-2-yl-hydrazide (tussenproduct **9**) als een witte vaste stof.
30 MS (APCI): 229 (M+1, 100%).

Aan een oplossing van tussenproduct **9** (1,38 g, 6,04 mmol) in 21 ml van een 1 M oplossing van HCl op 0°C werd een oplossing van natriumnitriet (0,90 g, 1,31 mmol) in 5
35 ml water toegevoegd. Na toevoeging van de natriumnitriet-oplossing werd een wit precipitaat verkregen. EtOH (30 ml) werd vervolgens toegevoegd en men liet het mengsel gedu-

rende 2 uur refluxen. De witte suspensie veranderde tijdens het refluxen in een gele oplossing. Na 2 uur werd het mengsel afgekoeld tot kamertemperatuur. De oranjekleurige oplossing veranderde in een oranjekleurige suspensie. Het mengsel werd geconcentreerd aan een rotatieverdamer. Het vaste residu werd opgelost in een mengsel van EtOAc (70 ml), THF (30 ml), een verzadigde oplossing van NaHCO₃ (80 ml) en water (40 ml). Het mengsel werd gedurende 15 minuten bij kamertemperatuur geroerd. De organische laag werd verzameld en de waterlaag werd twee keer geëxtraheerd met 70 ml EtOAc. De samengevoegde organische lagen werd gedroogd op MgSO₄ en geconcentreerd met als opbrengst 1,05 g 1-pyridine-2-yl-1H-indazool-3-ol (tussenproduct **10**) als een lichtgele vaste stof. MS (APCI): 212 (M+1, 100%).

Tussenproduct **11** (t-butylester van (S)-3-methaansulfonyloxymethyl-piperidine-1-carbonzuur) werd bereid volgens de werkwijze die hiervoor beschreven is voor de bereiding van tussenproduct **2** met gebruik van (S)-3-hydroxymethyl-1-N-Boc-piperidine (Astatech) als het uitgangsmateriaal. (Boc = t-butyloxycarbonyl). $[\alpha]_D^{24} = +18,8^\circ$ (CHCl₃, c = 4,9), MS (APCI): 238 (100%), 194 (73%).

Tussenproduct **12** (t-butylester van (S)-3-(1-pyridine-2-yl-1H-indazool-3-yloxymethyl)-piperidine-1-carbonzuur) werd bereid volgens de werkwijze die hiervoor beschreven is voor de bereiding van tussenproduct **3**, met gebruik van tussenproduct **11** en tussenproduct **10** als de uitgangsmaterialen en gedurende 1,5 uur geroerd bij 100°C. $[\alpha]_D^{24} = +21,8^\circ$ (CHCl₃, c = 5,5), MS (APCI): 409 (M+H, 100%), 309 (100%).

Het titelproduct werd bereid uit tussenproduct **12** volgens de werkwijze die hiervoor beschreven is voor de bereiding van voorbeeld 2.

Voorbeeld 45: (S)-(-)-5-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-maleaat. Aan een oplossing van 2-amino-5-fluorbenzoëzuur (15,34 g, 98,86 mmol) en natriumcarbonaat (10,66 g, 100,6 mmol) in 260 ml water bij

kamertemperatuur werd 1,93 M oplossing van fosgeen in to-
luen (63 ml, 121,6 mmol) langzaam onder krachtig roeren
toegevoegd. Tijdens de toevoeging werd een geel precipi-
taat gevormd. Het mengsel werd gedurende 30 minuten bij
5 kamertemperatuur geroerd nadat de toevoeging van fosgeen
afgelopen was. Het precipitaat werd door filtratie verza-
meld en vier keer gewassen met 100 ml water. De vaste stof
werd gedurende 30 minuten aan de lucht gedroogd en vervol-
gens werd hij gewassen met een 1:1 mengsel van ether in
10 hexanen (3 x 40 ml). De vaste stof werd opnieuw aan de
lucht gedroogd met als opbrengst 17,36 g tussenproduct **21**
(6-fluor-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dion) als een gele
vaste stof. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7,16 (dd, J =
8,78, 3,90 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 8,66, 3,29 Hz, 1 H),
15 7,66 (m, 1 H), 11,75 (s, 1 H).

Een mengsel van tussenproduct **21** (8,42 g, 46,48 mmol)
en 2-fluorfenylhydrazine (6,00 g, 47,57 mmol) in 100 ml
water vrije THF liet men gedurende 4 uur refluxen. Het re-
actiemengsel veranderde geleidelijk van een gele suspensie
20 in een oranjekleurige oplossing. Aan het eind van de peri-
ode van 4 uur werd het reactiemengsel afgekoeld tot kamer-
temperatuur en werd het mengsel geconcentreerd aan een ro-
tatieverdamper. Het residu werd gedurende 15 minuten fijn-
gemaakt met een 1:1 mengsel van ether in hexanen (2 x 15
25 ml) en de vaste stof werd door filtratie verzameld. Hij
werd aan de lucht gedroogd met als opbrengst 7,62 g tus-
senproduct **22** (2-amino-5-fluor-benzoëzuur-N'-(2-fluor-
fenyl)-hydrazide als een witte vaste stof. MS (APCI): 264
(M+1, 100%).

30 Aan een suspensie van tussenproduct **22** (7,61 g, 28,92
mmol) in 65 ml van een 1 M oplossing van HCl bij 0°C werd
een oplossing van natriumnitriet (4,20 g, 60,93 mmol) in
17 ml water toegevoegd. Vervolgens werd EtOH (95 ml) toe-
gevoegd en men liet de slurrie gedurende 2 uur refluxen.
35 Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur en
vervolgens geconcentreerd aan een rotatieverdamper. Een
verzadigde oplossing van NaCl (40 ml), water (30 ml),

EtOAc (150 ml) en THF (100 ml) werden toegevoegd om het vaste materiaal op te lossen. De organische laag werd verzameld en de waterlaag werd geëxtraheerd met EtOAc (100 ml). De samengevoegde organische lagen werden gedroogd op
5 MgSO₄ en vervolgens geconcentreerd aan een rotatieverdamp-
per. Het residu werd fijngemaakt met ether (40 ml) en de
vaste stof werd door filtratie verzameld. De vaste stof
werd opnieuw gewassen met een 1:1 mengsel van ether in
hexanen (2 x 10 ml) en aan de lucht gedroogd met als op-
10 brengst 5,66 g tussenproduct **23** (5-fluor-1-(2-fluor-
fenyl)-1H-indazool-3-ol) als een gebroken wit poeder. MS
(APCI): 247 (M+1, 100%), 248 (27%).

Tussenproduct **24** (t-butylester van (S)-3-[5-
fluor-1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxymethyl]-piperi-
15 dine-1-carbonzuur) werd bereid volgens de werkwijze die
hiervoor beschreven is voor de bereiding van tussenproduct
3, met gebruik van tussenproduct **11** en tussenproduct **23**
als de uitgangsmaterialen en gedurende 4 uur geroerd bij
100°C.

20 Het titelproduct werd bereid uit het tussenproduct **24**
volgens de werkwijze die hiervoor beschreven is voor de
bereiding van voorbeeld 2.

Voorbeeld 46: (S)-(+)-5-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(morfo-
25 **line-2-ylmethoxy)-1H-indazool-maleaat.** Tussenproduct **26**
(t-butylester van (S)-2-[5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-1H-in-
dazool-3-yloxymethyl]-morfoline-4-carbonzuur) werd bereid
volgens de werkwijze die hiervoor beschreven is voor de
bereiding van tussenproduct **3**, met gebruik van tussenpro-
duct **6** en tussenproduct **23** als de uitgangsmaterialen en
30 gedurende 3 uur geroerd bij 100°C. $[\alpha]_D^{24} = +18,2^\circ$ (CHCl₃, c
= 5,1), MS (APCI): 446 (M+H, 86%), 447 (22%), 390 (21%),
346 (100%), 347 (20%).

Het titelproduct werd bereid uit tussenproduct **26**
35 volgens de werkwijze die hiervoor beschreven is voor de
bereiding van voorbeeld 2.

De voorbeelden 47 - 49 werden gesynthetiseerd op een wijze die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld 45.

Voorbeeld 50 werd gesynthetiseerd op een wijze die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld 45, behalve dat CDI (1,1'-carbonyldiimidazool) gebruikt werd in plaats van fosgeen.

Voorbeeld 51: 5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride. Tussenproduct **23** (1,00 g, 4,10 mmol) werd opgelost in 41 ml CH₃CN en 10 ml DMF. Aan de oplossing bij 50°C werd 2,0 g cesiumcarbonaat (6,10 mmol) toegevoegd. Na 10 minuten werd tussenproduct **2** (1,14 g, 4,06 mmol) toegevoegd en het mengsel werd verwarmd tot 80°C. Na 22 uur werd het reactiemengsel afgekoeld tot kamertemperatuur, geblust met verzadigd NH₄Cl en wat extra H₂O, en vervolgens drie keer geëxtraheerd met Et₂O. De extracten werden één keer gewassen met H₂O, vervolgens één keer met pekkel, gedroogd op MgSO₄ en geconcentreerd tot 2,61 g gele olie. Het ruwe product werd gezuiverd met flashchromatografie (1 x 10 - 20% EtOAc/hexanen, 1 x 10% EtOAc/hexanen) om tussenproduct **31** (t-butylester van 4-[5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxy]-piperidine-1-carbonzuur) te isoleren als een gele olie (1,13 g, 65%): MS (APCI): (M+1) = 430, 330 (M-BOC).

Tussenproduct **31** (1,13 g, 2,63 mmol) werd behandeld met HCl in dioxaan/EtOAc volgens de werkwijze voor voorbeeld 14 onder een nacht roeren bij kamertemperatuur. Na het gebruikelijke opwerken werd de vaste stof fijngemaakt met 40 ml Et₂O, gefiltreerd en gewassen met nog eens 2 porties Et₂O met als opbrengst het titelproduct als een witte vaste stof (0,721 g, 75% opbrengst): MS (M+1) = 330. De voorbeelden 56 - 57 werden gesynthetiseerd op een wijze die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld 51.

Voorbeeld 52: 5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(1-methyl-piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride. Aan een oplossing van piperidine-1,3-dicarbonzuur-1-t-butylester (5,00 g, 21,81 mmol) in 20% MeOH/tolueen (100 ml) op kamertemperatuur werd 14,18 ml (trimethylsilyl)diazomethaan (2,0 M, 28,35 mmol) druppelsgewijs toegevoegd en de reactie werd met TLC gevolgd todat zij afgelopen was, en vervolgens werd het residu onder verminderde druk geconcentreerd met als opbrengst 4,44 g (83,7%) piperidine-1,3-dicarbonzuur-1-t-butylester-3-methylester (tussenproduct **53**).

^1H 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).

Aan een geroerde oplossing van tussenproduct **53** (2,22 g, 9,13 mmol) in droge THF (30 ml) op -78°C werd NaHMDS (natriumhexamethyldisilazaan) (1,0 M in THF, 10,03 mmol) druppelsgewijs toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 30 minuten bij deze temperatuur geroerd en vervolgens werd druppelsgewijs joodmethaan (0,682 ml, 10,95 mmol) toegevoegd. Men liet het reactiemengsel een nacht onder goed roeren opwarmen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd afgekoeld en vervolgens geblust met verzadigd NH_4Cl . De lagen werden gescheiden en de waterlaag werd drie keer geëxtraheerd met 20 ml EtOAc en de organische extracten werden samengevoegd. De organische fase werd gedroogd op Na_2SO_4 , gefiltreerd en onder verminderde druk geconcentreerd. De olie werd gezuiverd met chromatografie op silica met gebruik van hexanen/EtOAc (0 \rightarrow 15%) met als opbrengst 2,25 g (95,8%) 3-methyl-piperidine-1,3-dicarbonzuur-1-t-butylester-3-methylester (tussenproduct **54**). ^1H 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).

Aan een geroerde oplossing van tussenproduct **54** (1,17 g, 4,56 mmol) in droge THF (20 ml) op 0°C werd LiAlH₄ (1,0 M in THF, 9,11 ml, 9,11 mmol) druppelsgewijs toegevoegd en men liet het reactiemengsel opwarmen tot kamertemperatuur. Nadat dat voltooid was, zoals aangeduid werd door TLC, werd de reactie voorzichtig geblust met verzadigd NH₄Cl en werd EtOAc toegevoegd. De lagen werden gescheiden, de waterlaag werd geëxtraheerd met EtOAc (3 x 15 ml) en de organische extracten werden samengevoegd. De organische fase werd gedroogd op Na₂SO₄, gefiltreerd en onder verminderde druk geconcentreerd met als opbrengst 0,844 g (42,1%) t-butylester van 3-hydroxymethyl-3-methyl-piperidine-1-carbonzuur (tussenproduct **55**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

Aan een geroerde oplossing van tussenproduct **55** (0,844 g, 3,68 mmol) in droge CH₂Cl₂ (25 ml) op 0°C werd Et₃N (0,513 ml, 3,682 mmol) toegevoegd en het reactiemengsel werd gedurende 15 minuten geroerd. Methaansulfonylchloride (0,285 ml, 3,682 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd en men liet het reactiemengsel een nacht onder goed roeren opwarmen tot kamertemperatuur. De reactie was afgelopen volgens TLC en Et₂O (100 ml) werd toegevoegd. Het mengsel werd gefiltreerd en de filterkoek werd gewassen met nog meer Et₂O. Het filtraat werd vervolgens onder verminderde druk geconcentreerd. Het residu werd gechromatografeerd met hexanen/EtOAc (0 → 25%) met als opbrengst 1,05 g (93,1%) t-butylester van 3-methaansulfonylmethyl-3-methyl-piperidine-1-carbonzuur (tussenproduct **56**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

Aan tussenproduct **23** (0,300 g, 1,22 mmol) in droge DMF (10 ml) werd Cs₂CO₃ (0,596 g, 1,83 mmol) toegevoegd en het mengsel werd gedurende 30 minuten geroerd. Tussenproduct **56** (0,412 g, 1,34 mmol) werd toegevoegd en het reac-

tiemengsel werd een nacht onder goed roeren verwarmd tot 80°C. De reactie was volgens HPLC (81% omzetting) niet afgelopen, de verwarming werd echter afgezet en men liet het reactiemengsel afkoelen tot kamertemperatuur. De reactie
5 werd geblust met verzadigd NH₄Cl, gevolgd door de toevoeging van een geringe hoeveelheid H₂O en vervolgens werd het reactiemengsel in Et₂O geschonken. De lagen werden gescheiden en de waterfase werd geëxtraheerd met Et₂O (3 x 15 ml). De organische extracten werden samengevoegd, ge-
10 droogd op Na₂SO₄, gefiltreerd en onder verminderde druk geconcentreerd. De olie werd gezuiverd met chromatografie op silica met gebruik van hexanen/EtOAc (0 → 10%) met als opbrengst 0,127 g (22,8%) t-butylester van 3-[5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxymethyl]-3-methyl-piperi-
15 dine-1-carbonzuur (tussenproduct **57**). MS (APCI): (M+1) = 458. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

20 Aan een geroerde oplossing op kamertemperatuur van tussenproduct **57** (0,127 g, 0,278 mmol) in EtOAc (0,925 ml) werd 0,902 ml van een 4,0 M oplossing van HCl in dioxaan toegevoegd. Men liet het reactiemengsel een nacht bij kamertemperatuur roeren. Nadat de reactie afgelopen was, zo-
25 als met HPLC aangeduid werd, werd het reactiemengsel onder verminderde druk geconcentreerd. EtOAc werd toegevoegd aan de vaste stof en vervolgens werd onder verminderde druk geconcentreerd. Deze werkwijze werd vijf keer herhaald. De
30 vaste stof werd fijngemaakt met EtOAc/Et₂O (2:1), de vaste stof werd afgefiltreerd en vervolgens gewassen met Et₂O (2 x 15 ml). De vaste stof werd geplaatst in een droogoven onder verminderde druk met als opbrengst 0,089 g (81,7%) van het titelproduct.

Voorbeeld 53: 1-(2-fluor-fenyl)-3-(3-methyl-piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride. Het titelproduct
35 werd op dezelfde wijze als voorbeeld 52 gesynthetiseerd

uit tussenproduct **1** met als opbrengst 0,121 g (76,1%) product.

Voorbeeld 54: 5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(4-methyl-piperidine-4-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride. De verbinding werd op dezelfde wijze als voorbeeld 52 gesynthetiseerd uit 5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-ol (tussenproduct **23**) en de t-butylester van 4-methaansulfonyloxymethyl-4-methyl-piperidine-1-carbonzuur die op dezelfde wijze als tussenproduct **56** gesynthetiseerd werd uit de mono-t-butylester van piperidine-1,4-dicarbonzuur, met als opbrengst 0,068 g (50,3%) van het titelproduct.

Voorbeeld 55: (R)-5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-maleaat. De t-butylester van 3-[5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxymethyl]-piperidine-1-carbonzuur werd bereid volgens de werkwijze voor tussenproduct **57** uit tussenproduct **23** (0,500 g, 2,03 mmol) en de t-butylester van (R)-3-methaansulfonyloxymethyl-piperidine-1-carbonzuur (0,655 g, 2,23 mmol). Een geroerde oplossing op kamertemperatuur van carbamaat in EtOAc (5,43 ml) werd behandeld met 5,30 ml van een 4,0 M oplossing van HCl in dioxaan. Men liet het reactiemengsel een nacht bij kamertemperatuur roeren en het werd onder verminderde druk geconcentreerd, fijngemaakt met EtOAc en weer onder verminderde druk geconcentreerd. Deze werkwijze werd drie keer herhaald. Herkristallisatie van het schuim werd zonder succes geprobeerd uit hexanen/EtOAc en aceton/hexanen. De vrije base werd gevormd door Dowex 550A (OH) anionenwisselaarhars toe te voegen aan een geroerde oplossing van het zout in MeOH (10 ml). Het mengsel werd gedurende 30 minuten geroerd, gefiltreerd en de kralen werden drie keer gewassen met 20 ml methanol. De organische fase werd onder verminderde druk geconcentreerd met als opbrengst 0,3628 g van de vrije base als een gele olie. Aan een geroerde oplossing van de olie in EtOAc (10 ml) werd maleïnezuur (0,111 g, 1,0 equivalent) toegevoegd.

Een vaste stof precipiteerde en het mengsel werd onder verminderde druk geconcentreerd. De vaste stof werd fijn-gemaakt met hexanen/Et₂O, afgefiltreerd en gewassen met Et₂O. De witte vaste stof werd een nacht in de oven onder
5 verminderde druk gedroogd bij 80°C met als opbrengst 0,390 g (69,6%) van het maleaatzout uit de titel.

Voorbeeld 58: 5-chloor-1-(2,5-difluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride. Een oplossing van
10 2-amino-5-chloor-benzoëzuur (3,0 g, 17,0 mmol) en (2,5-difluor-fenyl)-hydrazine-hydrochloride (3,2 g, 17,5 mmol) in droge THF (tetrahydrofuran) (20 ml) werd behandeld met HOBT (1-hydroxybenzotriazoolhydraat) (5,4 g, 35,0 mmol). Het verkregen mengsel werd afgekoeld tot ongeveer -12°C.
15 N-Me-morfoline (3,7 g, 36,7 mmol) werd toegevoegd en het mengsel werd gedurende 5 minuten geroerd vóór het toevoegen van EDAC-HCl (1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide-hydrochloride) (3,4 g, 17,5 mmol). Het mengsel werd gedurende 1 uur bij -12°C geroerd en vervolgens
20 liet men opwarmen tot kamertemperatuur en werd een nacht geroerd. Het reactiemengsel werd verdeeld tussen EtOAc (50 ml) en water (50 ml). De lagen werden gescheiden en de organische laag werd vier keer gewassen met een verzadigde oplossing van NaCl in water, gedroogd op MgSO₄ en onder
25 vacuüm geconcentreerd. De verkregen vaste stof werd fijn-gemaakt met ether, afgefiltreerd en in de vacuümvoven een nacht gedroogd bij 70°C en 15 mm Hg met als opbrengst tussenproduct **36** (2-amino-5-chloor-benzoëzuur-N'-(2,5-difluor-fenyl)-hydrazide) (4,0 g, 77% opbrengst) als een licht-
30 gele vaste stof: MS (APCI): (M+1) = 298,0.

Aan een oplossing van 0°C van tussenproduct **36** (3,9 g, 13,0 mmol) in 1M HCl (35 ml) werd langzaam een oplossing van NaNO₂ in 10 ml water toegevoegd. Het verkregen mengsel
35 werd 10 minuten geroerd voordat het verdund werd met 1:1 EtOH:H₂O (50 ml). Het mengsel werd gedurende 3 uur tot refluxtemperatuur verwarmd, tot kamertemperatuur afgekoeld

en men liet 1 uur roeren. De vaste stof werd afgefilterd, twee keer gewassen met 20 ml water en in de vacuümoven een nacht gedroogd bij 70°C (15 mm Hg) met als opbrengst tussenproduct **37** (5-chloor-1-(2,5-difluor-fenyl)-1H-indazool-3-ol) (3,7 g, 95% opbrengst) als een bruine vaste stof: MS (APCI): (M+1) = 281,0.

Tussenproduct **38** werd bereid volgens de werkwijze voor tussenproduct **34** die hiervoor beschreven is, met gebruik van tussenproduct **37** (0,5 g, 1,8 mmol) en tussenproduct **2** als uitgangsmaterialen om het gewenste product, tussenproduct **38** (t-butylester van 4-[5-chloor-1-(2,5-difluor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxy]-piperidine-1-carbonzuur) te verkrijgen (0,48 g, 58% opbrengst): MS (APCI): (M+1) = 464,0.

Tussenproduct **39** werd bereid volgens de werkwijze voor voorbeeld **14** die hiervoor beschreven is, met gebruik van tussenproduct **38** (0,45 g, 0,97 mmol) als het uitgangsmateriaal om het gewenste titelproduct 5-chloor-3-cyclohexyloxy-1-(2,5-difluor-fenyl)-1H-indazool-hydrochloride te verkrijgen (0,35 g, 90% opbrengst).

De voorbeelden 59 - 95 werden gesynthetiseerd op een wijze die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld 58, met gebruik van het betreffende 2-amino-benzoëzuur. De voorbeelden 96 - 97 werden gesynthetiseerd op een wijze die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld 58, behalve dat CH₃CN/DMF gebruikt werd in plaats van DMF in de reactie van het indazool-3-ol met Cs₂CO₃. Voorbeeld 98 werd gesynthetiseerd op een wijze die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld 58, behalve dat Cs₂CO₃ vervangen werd door NaH. Voorbeeld 99 werd gesynthetiseerd op een wijze die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld 58, behalve dat pyridylhydrazine gebruikt werd in plaats van fenylhydrazine.

Voorbeeld 100: 4-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride. 2-Amino-6-fluorbenzoëzuur (2,00 g, 12,89 mmol) werd samengevoegd met 2-fluor-fenylhydrazine-hydrochloride (2,096 g, 12,89 mmol) en HOBT (3,949 g, 25,79 mmol) in droge THF (75 ml) en afgekoeld tot ongeveer -12°C. N-methylmorpholine (2,835 ml, 25,79 mmol) werd toegevoegd, het mengsel werd gedurende 5 minuten geroerd en vervolgens werd EDC-hydrochloride (2,66 g, 13,88 mmol) toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 1 uur op een temperatuur tussen -14 en -10°C gehouden, vervolgens liet men langzaam opwarmen tot kamertemperatuur en werd gedurende 18 uur geroerd. Het mengsel werd afgekoeld tot 0°C en vervolgens gefiltreerd door CELITE® (diatomeeenaarde). Het filtraat werd verdund met EtOAc, behandeld met verzadigd NaHCO₃ en de lagen werden gescheiden. De organische laag werd twee keer gewassen met 50% verzadigd NaHCO₃ en vervolgens gedroogd op MgSO₄ en geconcentreerd. De verkregen vaste stof werd fijngemaakt met dichloormethaan, gefiltreerd, gespoeld met een zeer kleine hoeveelheid dichloormethaan en gedroogd. Het filtraat van het fijnmaken werd opnieuw fijngemaakt met een kleine hoeveelheid dichloormethaan, gefiltreerd, gespoeld met een uiterst kleine hoeveelheid dichloormethaan en gedroogd. Het filtraat werd drooggedampt, fijngemaakt met een kleine hoeveelheid Et₂O, gefiltreerd, gespoeld met een uiterst kleine hoeveelheid ether en gedroogd. De drie porties vaste stof werden samengevoegd met als opbrengst in totaal 2,182 g (64%) 2-amino-6-fluor-benzoëzuur-N'-(2-fluor-fenyl)-hydrazide (tussenproduct **44**) als een gebroken witte vaste stof. MS (APCI): (M-1) = 262,0.

Tussenproduct **44** (2,182 g, 8,289 mmol) werd gesuspenderd in 1 M HCl (20 ml), afgekoeld tot 0°C en druppelsgewijs behandeld met een oplossing van natriumnitriet (1,144 g, 16,58 mmol) in water (7 ml). Het mengsel werd gedurende 10 minuten geroerd bij 0°C, verdund met 1:1 EtOH/H₂O (30 ml) en gedurende 3 uur verwarmd tot refluxtemperatuur en vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij kamertemperatuur.

De vaste stof werd afgefiltreerd, gespoeld met water en gedroogd met als opbrengst 1,939 g (95%) 4-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-ol (tussenproduct **45**) als een geelbruine vaste stof. MS (APCI): (M+1) = 247,1, (M-1) = 245,0.

De t-butylester van 4-[4-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxy]-piperidine-1-carbonzuur (tussenproduct **46**) werd bereid zoals hiervoor beschreven is voor tussenproduct **42**, met gebruik van tussenproduct **45** (300 mg, 1,218 mmol), PS-BEMP-hars (1,108 g) en de t-butylester van 4-methaansulfonyloxy-piperidine-1-carbonzuur (tussenproduct **2**) (374 mg, 1,34 mmol) in DMF (10 ml) met als opbrengst 265 mg (51%) tussenproduct **46** als een gele olie. MS (M+1) = 430,2.

Het titelproduct werd bereid zoals hiervoor beschreven is voor voorbeeld 41, met gebruik van tussenproduct **46** (265 mg, 0,617 mmol) en 4 M HCl in dioxaan (2,00 ml) in EtOAc (2 ml) met als opbrengst 202 mg (89%) als een witte vaste stof.

De voorbeelden 101 - 103 werden gesynthetiseerd op een wijze die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld 100.

Voorbeeld 104: (S)-(-)-1-fenyl-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-hydrochloride. Aan een oplossing van 2-chloornicotinoylchloride (5,05 g, 2,87 mmol) in 50 ml watervrij methyleenchloride bij 0°C werd triethylamine (4,5 ml, 3,23 mmol) toegevoegd, gevolgd door fenylhydrazine (2,9 ml, 2,95 mmol). Het reactiemengsel werd geconcentreerd aan een rotatieverdamer. Water (40 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd drie keer geëxtraheerd met 80 ml EtOAc. De samengevoegde organische lagen werd gedroogd op MgSO₄ en vervolgens geconcentreerd. Het vaste residu werd fijngemaakt met een 1:1 mengsel van EtOAc en hexanen (60 ml). De vaste stof werd door filtratie verzameld en vervolgens aan de lucht gedroogd na twee keer was-

sen met 10 ml ether. De zuivere vaste stof werd vervolgens gedurende ongeveer 15 minuten verwarmd tot 175 °C. De vaste stof smolt bij 175°C aanvankelijk tot een oranje gekleurde vloeistof en werd vervolgens vast met als op-
5 brengst 1,84 g van een bruine vaste stof, tussenproduct **14** (1-fenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-ol). MS (APCI): 212 (M+1, 100%).

Tussenproduct **15** (t-butylester van 3-(1-fenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-yloxymethyl)-piperidine-1-car-
10 bonzuur) werd bereid volgens de werkwijze die hiervoor beschreven is voor de bereiding van tussenproduct **3**, met gebruik van tussenproduct **11** en tussenproduct **14** als de uitgangsmaterialen en werd gedurende 1,5 uur geroerd bij 100°C. $[\alpha]_D^{24} = +17,4^\circ$ (CHCl₃, c = 10,8), MS (APCI): 409
15 (M+H, 60%), 309 (100%).

Aan een oplossing van tussenproduct **15** (0,72 g, 1,75 mmol) in 7 ml EtOAc bij kamertemperatuur werd een 4 M oplossing van HCl in dioxaan (5 ml, 20,0 mmol) toegevoegd. De lichtgele oplossing veranderde in een heldergele oplossing en na gedurende 5 minuten roeren werd een precipitaat gevormd. Het mengsel werd gedurende 2 uur bij kamertemperatuur geroerd. De vaste stof werd door filtratie verzameld en gewassen met ether (5 x 10 ml). De gele vaste stof werd een nacht onder vacuüm gedroogd bij 90°C met als op-
20 brengst 0,52 g van het hydrochloridezout uit de titel als een witte vaste stof.
25

Voorbeeld 105 werd gesynthetiseerd op een wijze die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld
30 104.

Voorbeeld 106: 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat. Aan een geroerde suspensie van 2-fluorfenylhydrazine-hydrochloride (100 g, 0,614 mol) in ethanol (1,0 l) werd in een stroom over een periode van 10
5 minuten bij 22 - 23°C triethylamine (68,4 g, 0,68 mol) toegevoegd. De suspensie werd gedurende 5 minuten geroerd en vervolgens werd isatoïnezuuranhydride (100 g, 0,614 mol) toegevoegd. De verkregen suspensie werd gedurende het volgende uur geroerd bij temperaturen tot refluxtempera-
10 tuur (78°C) terwijl een oplossing gevormd werd. De oplossing werd gedurende 2,5 uur bij refluxtemperatuur geroerd. Hij werd vervolgens gedurende 2 uur bij -10°C geroerd en gefiltreerd. De vaste stof werd gespoeld met ethylacetaat (100 ml) en onder afzuigen drooggedampt. De vaste stof
15 werd gesuspendeerd in water (400 ml) en gedurende 0,5 uur bij kamertemperatuur geroerd. De vaste stof werd afgefiltreerd, gewassen met water (5 x 30 ml) en onder afzuigen drooggedampt. Verder drogen onder vacuüm bij 33°C gedurende 17 uur verschaftte 63,3 g (42%) tussenproduct **48** (2-
20 amino-benzoëzuur-N'-(2-fluor-fenyl)-hydrazide). Het organische filtraat werd onder vacuüm drooggedampt. Het residu werd fijngemaakt met water (500 ml, vervolgens 3 x 200 ml) en gesuspendeerd in ethanol:ethylacetaat (1:1, 150 ml). De vaste stof werd afgefiltreerd, gespoeld met ethylacetaat
25 (50 ml) en onder afzuigen drooggedampt. Verder drogen onder vacuüm bij 32°C gedurende 6 uur verschaftte nog eens 13,7 g (9%) product. Totale opbrengst = 77,0 g (51%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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
30 (m, 2 H), 6,5 (t, 1 H), 6,4 (s, 2 H).

Aan een geroerde suspensie van tussenproduct **48** (150 g, 0,257 mol) in 1 N HCl (560 ml) bij -3°C tot -2°C werd druppelsgewijs over een periode van 40 minuten een oplossing van natriumnitriet (35,5 g, 0,514 mol) in water (175
35 ml) toegevoegd. Gasontwikkeling werd opgemerkt. De schuimachtige suspensie werd gedurende 0,5 uur bij 0°C tot -5°C geroerd. Ethanol (1,05 l) werd toegevoegd en de oplossing

werd gedurende een periode van 45 minuten tot refluxtemperatuur verwarmd. De suspensie werd gedurende 1,5 uur bij refluxtemperatuur geroerd. Ethanol (~250 ml) werd bij atmosferische druk afgedestilleerd gedurende de volgende 45
5 minuten. De suspensie werd gedurende 0,5 uur onder roeren afgekoeld tot -10°C en gefiltreerd. De vaste stof werd vier keer gespoeld met 30 ml isopropanol en onder afzuigen drooggedampt. Verder drogen onder vacuüm gedurende 7 uur bij 58°C verschaftte 52,5 g (89,5%) tussenproduct **1** (1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-ol). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,7 (d, 1 H), 7,6 (t, 1 H), 7,3-7,5 (m, 4 H), 7,2 (m, 1 H), 7,1 (t, 1 H).

Aan tussenproduct **1** (52 g, 0,228 mol) in dimethylformamide (480 ml) werd cesiumcarbonaat (111,5 g, 0,342 mol)
15 onder roeren toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 0,5 uur geroerd bij kamertemperatuur. De t-butylester van 4-methaansulfonyloxy-piperidine-1-carbonzuur, tussenproduct **2** (70 g, 0,251 mol) werd toegevoegd en het mengsel werd gedurende 18 uur geroerd bij $80 - 85^{\circ}\text{C}$. De verkregen suspensie werd afgekoeld tot 10°C met een ijs-waterbad. Een verzadigde oplossing van ammoniumchloride in water (250 ml) werd in een stroom over een periode van 20 minuten toegevoegd. Het mengsel werd in geroerd ijs-water (2 l) geschonken. Het mengsel werd geëxtraheerd met ether (1 l,
25 500 ml). Het extract werd gedroogd op magnesiumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd tot een oranje-geelbruine olie (124 g). Deze olie werd opgelost in een mengsel van hexaan:ethylacetaat (1:8, 150 ml). Silicagel (230 - 400 mesh, 150 g) werd aan de troebele oplossing toegevoegd. De slurrie werd op een kussen van silicagel (230 - 400 mesh, 850 g) geschonken. Het kussen werd geëluëerd met ethylacetaat in hexaan (5% \rightarrow 8%). Het totale volume aan oplosmiddel dat gebruikt werd, was 21 l. De samengevoegde eluaten werden onder vacuüm geconcentreerd tot 88 g (94%) tussenproduct **3**
35 (t-butylester van 4-[1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxy]-piperidine-1-carbonzuur) als een lichtgeel gom. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,7 (d, 1 H), 7,6 (t, 1 H), 7,4 (t, 1 H),

7,2-7,4 (m, 4 H), 7,15 (t, 1 H), 5,1 (m, 1 H), 3,8 (m, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 2,1 (m, 2 H), 2,05 (s, 3 H), 1,9 (m, 2 H), 1,5 (s, 9 H).

Aan een geroerde oplossing van tussenproduct **3** (85 g, 0,207 mol) in ethylacetaat (600 ml) bij 21°C werd in een smalle stroom over een periode van 35 minuten 4 M HCl in dioxaan (600 ml) toegevoegd, hetgeen een temperatuurstijging tot 24°C veroorzaakte. De oplossing werd gedurende 3 uur bij 22 - 23°C geroerd. De oplossing werd onder vacuüm geconcentreerd tot een dikke olie die vast begon te worden. Ethylacetaat (200 ml) werd toegevoegd en de verkregen dikke suspensie werd gedurende 1 uur bij 0°C geroerd. De vaste stof werd afgefiltreerd, twee keer gespoeld met 30 ml ethylacetaat en onder afzuigen drooggedampt. Verder drogen onder vacuüm bij 35°C gedurende 16 uur verschafte 66,5 g (93%) 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 7,7 (d, 1 H), 7,6 (t, 1 H), 7,5-7,6 (m, 2 H), 7,3-7,5 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7,2 (t, 1 H), 5,2 (m, 1 H), 3,4-3,5 (m, 2 H), 3,2-3,3 (m, 2 H), 2,3-2,4 (m, 2 H), 2,2-2,3 (m, 2 H). MS (APCI): (M+1) = 311.

Een mengsel van 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride (9,0 g, 0,026 mol) in tetrahydrofuran (20 ml) en water (100 ml) werd gedurende 0,5 uur bij kamertemperatuur geroerd terwijl een oplossing gevormd werd. Natriumcarbonaat (15 g, 0,142 mol) werd in porties over een periode van 5 minuten toegevoegd, gevolgd door ether (150 ml). Het mengsel werd geschud en de lagen werden gescheiden. De waterlaag werd geëxtraheerd met ether (100 ml). De samengevoegde organische lagen werden gedroogd op magnesiumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd tot een gom (8,0 g, 99% ruw). Aan dit gom werd, alles tegelijkertijd, een oplossing van L-wijnsteen zuur (4,0 g, 0,0267 mol) in water (80 ml) toegevoegd. Het mengsel werd gedurende ~2 minuten geroerd toen een volledige oplossing gevormd werd. Het roeren werd voortgezet en na ~2 minuten begon een vaste stof te precipiteren. De suspensie

werd gedurende 3 uur bij 0°C geroerd en gefiltreerd. De vaste stof werd gespoeld met water (15 ml) en onder afzuigen drooggedampt. Verder drogen onder vacuüm bij 50°C gedurende 16 uur verschafte 10,2 g (85,5%) van het L-tartraatzout - 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat.

Voorbeeld 107: (S)-5-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-L-tartraat. 2-Amino-5-fluor-benzoëzuur (20,0 g, 129 mmol) werd opgelost in droge THF (390 ml). 1,1'-Carbonyldiimidazool (CDI, 22,0 g, 135 mmol) werd in één portie toegevoegd. Enige gasontwikkeling werd waargenomen en een zeer dikke beige vaste stof precipiteerde. De suspensie werd gedurende 1 uur en 20 minuten geroerd bij kamertemperatuur. Uiteindelijk werd het precipitaat dunner. N,N-diisopropylethylamine (DIPEA, 27 ml, 155 mmol) werd toegevoegd, hetgeen veroorzaakte dat het precipitaat volledig oploste, gevolgd door de toevoeging van (2-fluor-fenyl)-hydrazine-hydrochloride (23,1 g, 142 mmol). Het mengsel werd gedurende 18 uur bij kamertemperatuur geroerd. De reactie werd voorzichtig geblust met water (1 l) en ethylacetaat (500 ml) werd toegevoegd. De twee lagen werden gescheiden en de waterlaag werd twee keer gewassen met 200 ml water, vervolgens twee keer met 100 ml van een verzadigde oplossing van NaHCO₃ in water, vervolgens met verzadigde pekkel en gedroogd op MgSO₄. Het oplosmiddel werd verwijderd met als opbrengst 32,21 g (95% opbrengst) tussenproduct **22** (2-amino-5-fluor-benzoëzuur-N'-(2-fluor-fenyl)-hydrazide) als een bruinrode vaste stof. MS (APCI): (M+1) = 264. De ¹H- en ¹⁹F-NMR-spectra kwamen overeen met de structuur. De vaste stof werd zonder enige verdere zuivering in de volgende stap gebruikt.

Een driehalsrondbodemkolf van 500 ml die uitgerust was met een magnetische roerder, een vultrechter en een thermometer, werd gevuld met een suspensie van tussenproduct **22** (10,00 g, 38 mmol) in 1 N HCl (130 ml) en ethanol (130 ml). De suspensie werd verwarmd tot 76°C, hetgeen

veroorzaakte dat de vaste stof volledig oploste. Een oplossing van NaNO_2 (5,24 g, 76 mmol) in water (12 ml) werd druppelsgewijs in 15 minuten toegevoegd. Gasontwikkeling werd waargenomen en, na enkele minuten, sloeg een beige
5 vaste stof neer uit de oplossing. Toen de toevoeging van de NaNO_2 -oplossing afgelopen was, liet men het mengsel gedurende 1 uur refluxen. Men liet het mengsel afkoelen tot kamertemperatuur en de vaste stof werd gefiltreerd, gewassen met water (3 x 50 ml) en gedurende 24 uur gedroogd bij
10 50°C in een vacuümoven bij 17 torr met als opbrengst 4,18 g (92%) tussenproduct **23** (5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-ol) als een beige vaste stof. MS (APCI): $(M+1) = 247$. De ^1H - en ^{19}F -NMR-spectra kwamen overeen met de structuur. De vaste stof werd zonder enige verdere zuivering in
15 de volgende stap gebruikt.

Tussenproduct **23** (9,86 g, 40 mmol) werd opgelost in DMF (100 ml). K_2CO_3 (8,30 g, 60 mmol) werd toegevoegd en het mengsel werd gedurende 10 minuten geroerd bij kamertemperatuur. Vervolgens werd een oplossing van de t-
20 butylester van (S)-3-methaansulfonyloxy-methyl-piperidine-1-carbonzuur, tussenproduct **11** (11,75 g, 40 mmol) in 10 ml DMF in één portie toegevoegd en het verkregen mengsel werd gedurende 18 uur geroerd bij $80 - 85^\circ\text{C}$. Een verzadigde oplossing van NH_4Cl in water (200 ml) en water (1 l) werden
25 toegevoegd en de waterfase werd geëxtraheerd met MTBE (methyl-t-butylether) (3 x 200 ml). De samengevoegde organische extracten werden twee keer gewassen met 100 ml water, vervolgens met verzadigde pekkel en gedroogd op MgSO_4 . Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd met als opbrengst
30 een bruine vaste stof die door een prop silicagel gevoerd werd (hexanen/ethylacetaat 3/1 als mobiele fase) met als opbrengst 16,37 g (92% opbrengst) tussenproduct **24** (t-butylester van (S)-3-[5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxymethyl]-piperidine-1-carbonzuur) als een zeer
35 dikke gele olie. MS (APCI): $(M+1) = 444$. De ^1H - en ^{19}F -NMR-spectra kwamen overeen met de structuur.

Tussenproduct **24** (20,6 g, 46 mmol) werd opgelost in ethylacetaat (150 ml) en de oplossing werd afgekoeld in een ijs-waterbad. 4 M HCl in dioxaan (150 ml) werd in één portie toegevoegd en men liet het mengsel opwarmen tot kamertemperatuur. Na 1 uur werd het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd met als opbrengst een zeer dikke, lichtgele olie. Ethylacetaat werd toegevoegd om de olie opnieuw op te lossen en onder vacuüm verwijderd met als opbrengst een schuimachtige, gele vaste stof. Diethylether (300 ml) werd aan de olie toegevoegd en van de suspensie werd gedurende 18 uur bij kamertemperatuur een slurrie gemaakt. De verkregen vaste stof werd gefiltreerd, twee keer gewassen met 50 ml diethylether en in een vacuümoven gedurende 24 uur bij 50°C gedroogd met als opbrengst 15,39 g (87%) (S)-5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride als een lichtgele vaste stof. MS (APCI): (M+1) = 344. De ¹H- en ¹⁹F-NMR-spectra kwamen overeen met de structuur.

(S)-5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride (14,0 g, 37 mmol) werd gesuspenseerd in ethylacetaat (100 ml) en een 1 M oplossing van K₂CO₃ in water (100 ml) werd toegevoegd. Het verkregen mengsel werd krachtig geroerd, hetgeen veroorzaakte dat de vaste stof volledig oploste. Na 1 uur werden de twee lagen gescheiden en de waterlaag werd twee keer geëxtraheerd met 50 ml ethylacetaat. De samengevoegde organische extracten werden gewassen met pekkel en gedroogd op MgSO₄. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd met als opbrengst 11,9 g (94%) van de vrije base (S)-5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool als een zeer dikke gele olie. De ¹H- en ¹⁹F-NMR-spectra kwamen overeen met de structuur.

De vrije base (20,9 g, 61 mmol) werd opgelost in methanol (200 ml). L-wijnsteenzuur (9,1 g, 61 mmol) werd in één portie toegevoegd en het mengsel werd gedurende 10 minuten bij kamertemperatuur geroerd met als opbrengst een heldere oplossing. Het oplosmiddel werd onder vacuüm ver-

wijderd met als opbrengst een lichtgele vaste stof waarvan gedurende 2 uur een slurrie gemaakt werd in diethylether (500 ml). De vaste stof werd gefiltreerd, gewassen met diethylether (50 ml) en in een vacuümoven gedurende 2 uur
5 bij 50°C en 17 torr en vervolgens gedurende 48 uur bij kamertemperatuur gedroogd met als opbrengst. 27,8 g (93%) van het L-tartraatzout (S)-5-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-L-tartraat als een witte vaste stof. De ¹H- en ¹⁹F-NMR-spectra kwamen overeen
10 met de structuur. HPLC: chemische zuiverheid: 98,7% a/a; chiraal: 100% ee. Verbrandingsanalyse (CHN-analyse): geslaagd.

De voorbeelden 108 - 111 werden gesynthetiseerd op een
15 wijze die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor voorbeeld 107, behalve dat Cs₂CO₃ gebruikt werd in plaats van K₂CO₃ en HCl gebruikt werd voor het verwijderen van de beschermende groepen en de zoutvorming.

Vb. #	NAAM	MS Smpt (°C) CHN NMR en [α] _D ²⁴
1	1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	<p>210 - 211°C</p> <p>Gevonden voor C₁₈H₁₈FN₃O.HCl.0,25 H₂O: C, 61,32; H, 5,59; N, 11,71; F, 5,39; Cl, 10,09</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 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, 2H)</p>
2	(S)-(+)-1-(2-fluorfenyl)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool-maleaat	<p>MS (APCI) M+1 = 328 158 - 160°C</p> <p>Gevonden voor C₁₈H₁₈FN₃O₂.C₄H₄O₄: C, 59,71; H, 4,84; N, 9,44; F, 4,44</p> <p>¹H 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)</p> <p>[α]_D²⁴ = +2,9 graden (MeOH, c = 6,5)</p>
3	(S)-(+)-1-(2,4-difluorfenyl)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool-maleaat	<p>MS (APCI) M+1 = 346 150 - 151°C</p> <p>Gevonden voor C₁₈H₁₇F₂N₃O₂.C₄H₄O₄: C, 57,09; H, 4,42; N, 8,99; F, 8,02</p> <p>[α]_D²⁴ = +1,6 graden (MeOH, c = 5,1)</p>
4	1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	<p>MS (APCI) M+1 = 326 131 - 133°C</p> <p>Gevonden voor C₁₉H₂₀FN₃O.HCl.0,4 H₂O: C, 61,87; H, 6,16; N, 11,37; F, 5,08; Cl, 9,61</p>
5	(R)-(-)-1-(2-fluorfenyl)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	<p>MS (APCI) M+1 = 328 103 - 104°C</p> <p>Gevonden voor C₁₈H₁₈FN₃O₂.HCl.0,15 H₂O: C, 59,00; H, 5,32; N, 11,12; F, 5,42; Cl, 9,55</p> <p>[α]_D²⁴ = -4 graden (MeOH, c = 5,0)</p>
6	(S)-(-)-1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	<p>MS (APCI) M+1 = 326 196 - 197°C</p> <p>Gevonden voor C₁₉H₂₀FN₃O.HCl.0,2 H₂O: C, 62,45; H, 5,96; N, 11,22; F, 5,19; Cl, 9,69</p> <p>[α]_D²⁴ = -15,7 graden (MeOH, c = 5,1)</p>
7	(S)-(-)-1-(2-fluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	<p>MS (APCI) M+1 = 312 100 - 101°C</p> <p>Gevonden voor C₁₉H₁₈FN₃O.HCl.0,45 H₂O: C, 60,78; H, 5,70; N, 11,97; F, 5,43; Cl, 9,96</p> <p>[α]_D²⁴ = -1 graad (MeOH, c = 5,0)</p>

8	(S)-1-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,1 Gevonden voor $C_{18}H_{17}F_2N_3O \cdot HCl \cdot 0,47 H_2O$; C, 57,38; H, 4,91; N, 10,99; F, 9,78; Cl, 9,68 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 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-difluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,1 Gevonden voor $C_{18}H_{17}F_2N_3O \cdot HCl \cdot 0,38 H_2O$; C, 57,64; H, 4,94; N, 11,16; F, 9,80; Cl, 9,61 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 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-difluorfenyl)-3-(piperidine-4-yl-oxo)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,1 Gevonden voor $C_{18}H_{17}F_2N_3O \cdot 1,2 HCl$; C, 58,32; H, 4,88; N, 11,22; F, 9,61; Cl, 11,37 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 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-fluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 312,1 Gevonden voor $C_{18}H_{18}F_1N_3O \cdot 1,05 HCl \cdot 0,46 H_2O$; C, 60,33; H, 5,59; N, 11,61; F, 5,40; Cl, 10,77 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 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-fluorfenyl)-3-(pyrrolidine-2-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 298 130 - 131°C Gevonden voor $C_{17}H_{16}FN_3O \cdot 1,05 HCl \cdot 0,3 H_2O$; C, 59,98; H, 5,27; N, 12,26; F, 5,53; Cl, 10,76 $[\alpha]_D^{24} = -10,5$ graden (MeOH, c = 6,1)
13	(R)-(+)-1-(2-fluorfenyl)-3-(pyrrolidine-2-yloxy)-1H-indazool-maleaat	MS (APCI) M+1 = 298 116 - 117°C Gevonden voor $C_{17}H_{16}FN_3O \cdot C_4H_4O_4$; C, 60,97; H, 4,81; N, 10,13; F, 4,67 $[\alpha]_D^{24} = +10,1$ graden (MeOH, c = 7,3)
14	(R)-1-fenyl-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 294,1 Gevonden voor $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 0,23 H_2O$; C, 64,35; H, 6,17; N, 12,21; Cl, 10,52 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 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-fenyl-3-(piperidine-3-yl-oxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 294 183 - 184°C Gevonden voor C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O.HCl: C, 65,31; H, 6,15; N, 12,66; F, 9,78; Cl, 10,72
16	(±)-1-fenyl-3-(piperidine-3-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 308 215 - 216°C Gevonden voor C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O.HCl: C, 66,41; H, 6,43; N, 12,05; Cl, 10,40
17	(±)-1-fenyl-3-(piperidine-4-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 308 218 - 219°C Gevonden voor C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O.HCl: C, 66,22; H, 6,56; N, 12,01; Cl, 10,32
18	(R)-(+)-1-fenyl-3-(piperidine-3-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 308 163 - 164°C Gevonden voor C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O.HCl: C, 66,04; H, 6,50; N, 12,13; Cl, 10,35 [α] _D ²⁴ = +14,4 graden (MeOH, c = 5,0)
19	(S)-(-)-1-fenyl-3-(piperidine-3-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 308 165 - 166°C Gevonden voor C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O.HCl: C, 66,02; H, 6,49; N, 12,04; Cl, 10,11 [α] _D ²⁴ = -17,1 graden (MeOH, c = 4,9)
20	1-fenyl-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 294 154 - 156°C Gevonden voor C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O.HCl: C, 65,28; H, 6,05; N, 12,58; Cl, 10,90
21	(S)-(+)-3-(morfoline-2-yl-methoxy)-1-fenyl-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 310 Gevonden voor C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ .HCl: C, 62,22; H, 5,79; N, 12,00; Cl, 10,54 [α] _D ²⁴ = +3,3 graden (MeOH, c = 10,2)
22	(S)-1-fenyl-3-(pyrrolidine-3-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 294,1 130 - 131°C Gevonden voor C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O.1,05 HCl.0,39 H ₂ O; C, 63,79; H, 5,96; N, 12,12; Cl, 11,16 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-difluorfenyl)-3-(morfoline-2-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	177 - 179°C Gevonden voor C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₂ .1,05 HCl.0,15 H ₂ O; C, 55,67; H, 4,43; N, 10,67; Cl, 9,38; F, 10,00
24	(S)-1-(2,6-difluorfenyl)-3-(morfoline-2-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	217 - 218°C Gevonden voor C ₁₉ H ₁₉ F ₂ N ₃ O.1,0 HCl; C, 56,45; H, 4,55; N, 10,95; Cl, 9,26 [α] _D ²⁴ = +2,2 graden (MeOH, c = 7,2)

25	(S)-1-(2,6-difluorfenyl)-3-(piperidine-3-yl-methoxy)-1H-indazool-maleaat	139 - 141°C Gevonden voor $C_{19}H_{19}F_2N_3O \cdot 0.1,0 C_4H_4O_4$; C, 59,76; H, 5,02; N, 8,99; F, 8,27 $[\alpha]_D^{24} = -8,9$ graden (MeOH, c = 7,2)
26	(S)-1-(2,5-difluorfenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool-maleaat	169 - 170°C Gevonden voor $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$; C, 55,10; H, 4,14; N, 8,67; F, 11,91 $[\alpha]_D^{24} = +4,2$ graden (MeOH, c = 8,8)
27	1-(2,5-difluorfenyl)-3-(piperidine-4-yl-oxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,1 Gevonden voor $C_{18}H_{17}F_2N_3O \cdot 0.1,0 HCl$; C, 58,78; H, 4,79; N, 11,35; F, 10,24; Cl, 9,92 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 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-difluorfenyl)-3-(morfoline-2-yl-methoxy)-1H-indazool-maleaat	MS (APCI) M+1 = 346 156 - 157°C Gevonden voor $C_{18}H_{17}F_2N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$; C, 57,44; H, 4,64; N, 9,08; F, 8,26 $[\alpha]_D^{24} = +3,8$ graden (MeOH, c = 5,5)
29	1-(3,5-dichloorfenyl)-3-(piperidine-4-yl-oxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 362,1 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 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-difluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,1 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 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-difluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 344,2 Gevonden voor $C_{19}H_{19}F_2N_3O \cdot 0.1,0 HCl \cdot 0,03 H_2O$; C, 59,72; H, 5,36; N, 10,78; F, 9,59; Cl, 9,38 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 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-difluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,1 Gevonden voor $C_{18}H_{17}F_2N_3O \cdot 0.1,0 HCl \cdot 0,40 H_2O$; C, 58,30; H, 4,96; N, 11,12; F, 9,79; Cl, 9,81 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 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).

33	(S)-1-(3,4-difluorfenyl)-3-(piperidine-3-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 344,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,36 (m, 1 H), 1,77 (m, 3 H), 2,38 (m, 2 H), 2,77 (m, 2 H), 3,20 (d, J = 12,45 Hz, 1 H), 3,36 (d, J = 11,96 Hz, 1 H), 4,33 (m, 2 H), 7,20 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,53 (m, 3 H), 7,75 (m, 3 H), 9,06 (s, 2 H).0000
34	1-(3,4-difluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2,04 (m, 2 H), 2,27 (m, 2 H), 3,10 (m, 2 H), 3,24 (dd, J = 7,32, 4,15 Hz, 2 H), 5,14 (m, 1 H), 7,20 (t, J = 7,20 Hz, 1 H), 7,54 (m, 3 H), 7,76 (m, 3 H), 9,05 (bs, 2 H)
35	(S)-1-(3,4-difluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,79 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 3,06 (dd, J = 11,47, 7,08 Hz, 1 H), 3,14 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,35 (dd, J = 11,60, 7,93 Hz, 1 H), 4,43 (m, 2 H), 7,20 (t, J = 7,20 Hz, 1 H), 7,54 (m, 3 H), 9,15 (bs, 2 H).
36	1-(2,6-difluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2,00 (m, 2 H), 2,23 (m, 2 H), 3,07 (m, 2 H), 3,24 (m, 2 H), 5,04 (m, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 7,36 (t, J = 8,42 Hz, 2 H), 7,44 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,73 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 9,01 (bs, 2 H).
37	(S)-1-(2,6-difluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,78 (m, 1 H), 2,08 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 3,19 (m, 4 H), 4,34 (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 7,36 (t, J = 8,30 Hz, 2 H), 7,44 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,73 (m, J = 8,06 Hz, 1 H), 9,32 (bs, 2 H).
38	(S)-1-(2,5-difluorfenyl)-3-(piperidine-3-yl-methoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 344,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-difluorfenyl)-5-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 348,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-difluorfenyl)-5-fluor-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 348,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-chloorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 328,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 312,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 312,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-piperidine-3-ylmethoxy-1-pyridine-2-yl-1H-indazool-maleaat	MS (APCI) M+1 = 309 181 - 183°C Gevonden voor C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O.C ₄ H ₄ O ₄ : C, 62,24; H, 5,38; N, 13,12 [α] _D ²⁴ = -12,1 graden (MeOH, c = 6,6)
45	(S)-(-)-5-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-maleaat	MS (APCI) M+1 = 344 141 - 142°C Gevonden voor C ₁₉ H ₁₉ F ₂ N ₃ O.C ₄ H ₄ O ₄ : C, 59,76; H, 5,04; N, 9,10; F, 8,10 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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) [α] _D ²⁴ = -11,0 graden (MeOH, c = 5,8)
46	(S)-(+)-5-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool-maleaat	MS (APCI) M+1 = 346 155 - 156°C Gevonden voor C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₂ .C ₄ H ₄ O ₄ : C, 57,35; H, 4,55; N, 9,04; F, 8,10 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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) [α] _D ²⁴ = +3,8 graden (MeOH, c = 6,1)
47	(S)-(-)-5-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 326 205 - 207°C Gevonden voor C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O.HCl: C, 62,75; H, 5,62; N, 11,49; F, 5,39; Cl, 9,96 [α] _D ²⁴ = -13,1 graden (MeOH, c = 7,0)
48	(S)-(+)-1-(2,4-difluorfenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool-maleaat	MS (APCI) M+1 = 364 151 - 152°C Gevonden voor C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ .C ₄ H ₄ O ₄ : C, 54,88; H, 4,14; N, 8,72; F, 12,29 [α] _D ²⁴ = +3,2 graden (MeOH, c = 7,4)
49	(S)-(-)-1-(2,4-difluorfenyl)-5-fluor-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 362 201 - 203°C Gevonden voor C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₃ O.HCl: C, 57,20; H, 4,75; N, 10,48; F, 14,37; Cl, 8,99 [α] _D ²⁴ = -11,8 graden (MeOH, c = 5,6)
50	(S)-1-(2,6-difluorfenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	247 - 249°C Gevonden voor C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ .1,0 HCl: C, 54,06; H, 4,19; N, 10,44; F, 14,41; Cl, 8,84 [α] _D ²⁴ = +2,1 graden (MeOH, c = 7,1)

51	5-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,1 Gevonden voor C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O.1,0 HCl.0,85 H ₂ O; C, 56,34; H, 5,30; N, 10,87; F, 9,99; Cl, 9,41 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(1-methylpiperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 358 ¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) 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-fluor-fenyl)-3-(3-methylpiperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 340 ¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) 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-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(4-methylpiperidine-4-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 358 ¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) 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-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-maleaat	MS (APCI) M+1 = 344 ¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) 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-difluorfenyl)-5-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 348,1 Gevonden voor C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ .1,0 HCl.0,12 H ₂ O; 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-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 344,1 Gevonden voor C ₁₈ H ₁₉ F ₂ N ₃ O.1,0 HCl.0,29 H ₂ O; C, 58,87; H, 5,23; N, 10,87; F, 9,62; Cl, 9,49 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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, 2 H).
58	5-chloor-1-(2,5-difluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 364,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 308,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 324,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-chloor-1-phenyl-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 328,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 308,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-1-(2-fluor-phenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-chloor-1-phenyl-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 328,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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	1-(2-fluor-phenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-7-(trifluormethyl)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 380,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-phenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 326,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-phenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 326,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-chloorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 342,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-chloor-1-fenyl-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 342,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 344,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,4 (td, J = 12,2, 8,5 Hz, 1 H), 1,7 - 1,8 (m, 3 H), 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-fenyl-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 308,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-fenyl)-6-methyl-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 326,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-chloor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	Gevonden voor C ₁₉ H ₁₉ ClFN ₃ O.0,6 HCl: C, 54,94; H, 4,54; N, 9,92. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-fenyl)-6-methyl-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 340,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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 H).
75	5,6-difluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 348,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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	5,6-difluor-1-(2-fluor-phenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 362,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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	5-fluor-1-(3-fluor-phenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-1-(3-fluor-phenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 344,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-1-(4-fluor-phenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-1-(4-fluor-phenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 344,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-1-(3-fluor-phenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-1-(3-fluor-phenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 344,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-1-(4-fluor-phenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-1-(4-fluor-phenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 344,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-1-(2-fluor-phenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 344,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-difluor-1-phenyl-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 344,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-difluor-1-phenyl-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-difluor-phenyl)-4-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 348,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-difluor-phenyl)-4-fluor-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 362,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-difluor-phenyl)-4-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 348,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-difluor-phenyl)-4-fluor-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 362,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-difluor-phenyl)-4-fluor-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 348,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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	(R)-1-(2,5-difluor-phenyl)-4-fluor-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazol-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 348,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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	(S)-1-(2,4-difluorfenyl)-4-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazoolhydrochloride	172 - 174°C Gevonden voor $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2 \cdot 1,0 HCl$; C, 53,94; H, 4,08; N, 10,31; F, 14,03; Cl, 8,76 $[\alpha]_D^{24} = +1,8$ graden (MeOH, c = 8,4)
95	(S)-1-(2,5-difluorfenyl)-4-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazoolhydrochloride	190 - 192°C Gevonden voor $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2 \cdot 1,0 HCl$; C, 54,04; H, 3,98; N, 10,31; F, 14,08; Cl, 8,84 $[\alpha]_D^{24} = +3,7$ graden (MeOH, c = 8,4)
96	(±)-1-(3,4-difluorfenyl)-5-fluor-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazoolhydrochloride	MS (APCI) M+1 = 362,2 Gevonden voor $C_{19}H_{18}F_3N_3O \cdot 1,0 HCl$; C, 57,19; H, 4,79; N, 10,42; F, 13,95; Cl, 8,95 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) 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-difluorfenyl)-5-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazoolhydrochloride	MS (APCI) M+1 = 348,1 Gevonden voor $C_{18}H_{16}F_3N_3O \cdot 1,1 HCl \cdot 0,35 H_2O$; C, 54,58; H, 4,17; N, 10,51; F, 14,08; Cl, 9,15 1H NMR (400 MHz, $DMSO-D_6$) 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-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazoolmaleaat	139 - 140°C Gevonden voor $C_{18}H_{17}F_2N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$; C, 57,54; H, 4,51; N, 9,04; F, 8,60 $[\alpha]_D^{24} = +3,2$ graden (MeOH, c = 7,6)
99	5-fluor-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1-pyridine-2-yl-1H-indazoolhydrochloride	MS (APCI) M+1 = 327,2 1H NMR (400 MHz, $DMSO-D_6$) 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-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazoolhydrochloride	MS (APCI) M+1 = 330,1 1H NMR (400 MHz, $DMSO-D_6$) 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, 2 H)
101	5-chloor-1-fenyl-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazoolhydrochloride	MS (APCI) M+1 = 328,1 1H 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 (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-chloor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 346,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fluor-1-fenyl-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 312,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-fenyl-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 309 247 - 249°C Gevonden voor C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O.HCl: C, 62,41; H, 5,96; N, 16,01; Cl, 10,50 [α] _D ²⁴ = -14,3 graden (MeOH, c = 5,3)
105	(S)-(+)-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1-fenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 311 109 - 115°C (ontl.) Gevonden voor C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ .HCl.0,25 H ₂ O: C, 58,07; H, 5,52; N, 15,86; Cl, 10,06 [α] _D ²⁴ = +5,7 graden (MeOH, c = 7,2)
106	1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat	MS (APCI) M+1 = 150, 311 ¹ H NMR (DMSO) δ ppm 7,7 (d, 1 H), 7,6 (t, 1 H), 7,4-7,5 (m, 3 H), 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, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 2,0 (m, 2 H).
107	(S)-5-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-L-tartraat	MS (APCI) M+1 = 344 181 - 182°C
108	1-(2,6-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 348,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-difluor-fenyl)-4-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 348,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-difluor-fenyl)-4-fluor-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 362,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool-hydrochloride	MS (APCI) M+1 = 362,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) 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).
-----	--	--

Voorbeeld 112 - 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat.

5 **A. Bereiding van de t-butylester van 4-methaansulfonyloxy-piperidine-1-carbonzuur.** Een geroerde oplossing van 250 g (1,24 mol) t-butylester van 4-hydroxy-piperidine-1-carbonzuur in 2,3 l dichloormethaan werd afgekoeld tot -10°C. 188 g (1,86 mol) triethylamine werd in
10 een smalle stroom over een periode van 20 minuten toegevoegd. Er was geen significante temperatuurverandering. De verkregen oplossing werd gedurende 30 minuten bij -10°C geroerd en vervolgens werd 172 g (1,50 mol) methaansulfonylchloride druppelsgewijs over een periode van 30 minuten
15 toegevoegd. De temperatuur steeg tot 0°C tijdens de toevoeging. De verkregen suspensie werd gedurende de volgende 18 uur geroerd bij temperaturen tot 21°C. Het mengsel werd gefiltreerd en de vaste stof werd gewassen met 800 ml ethylacetaat. De wassing werd toegevoegd aan het filtraat
20 dat met ongeveer 2 l geconcentreerd werd. De verkregen suspensie werd verdund met 1 l ethylacetaat en gefiltreerd. De vaste stof werd gewassen met 500 ml ethylacetaat. De wassing werd toegevoegd aan het filtraat dat door een kussen van silicagel (230 - 400 mesh) gevoerd
25 werd dat 350 g adsorbens bevatte. Het kussen werd gewassen met 600 ml ethylacetaat. De wassing werd toegevoegd aan het filtraat dat geconcentreerd werd tot ongeveer 800 ml en verdund werd met 400 ml hexaan. De suspensie werd gedurende 2 uur geroerd bij -10°C en gefiltreerd. De vaste
30 stof werd gespoeld met ethylacetaat:hexaan (2:1, 300 ml) en onder afzuigen drooggedampt. Verder drogen onder vacuüm bij 32°C gedurende 19 uur verschaftte 307 g (89%) product.

B. Bereiding van 2-amino-benzoëzuur-N'-(2-fluor-fenyl)-hydrazide. Aan een geroerde suspensie van 845 g

(5,03 mol) 97% (2-fluor-fenyl)-hydrazine-hydrochloride in 7,6 l ethanol bij 21 - 22°C werd in een stroom 563 g (5,57 mol) triethylamine over een periode van 20 minuten toegevoegd. Een witachtig gas werd aanvankelijk gevormd. Het verkregen donkere mengsel werd gedurende 20 minuten bij 21°C geroerd en vervolgens werd 854 g (5,03 mol) 96% 1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dion toegevoegd. Het verkregen mengsel werd gedurende het volgende uur verwarmd tot refluxtemperatuur (78°C). Gedurende deze periode werd een sterke gasontwikkeling opgemerkt. Het refluxen werd gedurende 2 uur gehandhaafd en vervolgens werd de suspensie gedurende 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. De vaste stof werd door filtratie verzameld, één keer gespoeld met 150 ml ethanol, vervolgens één keer met 150 ml ethanol:ethylacetaat (1:1) en onder afzuigen drooggedampt. Verder drogen onder vacuüm bij 35°C gedurende 7 uur verschaftte 498 g (40%) product. Een tweede oogst van 51 g (4%) materiaal werd verkregen uit de moedervloeistof.

C. Bereiding van 1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-ol. Een geroerde suspensie van 105 g (0,429 mol) 2-amino-benzoëzuur-N'-(2-fluor-fenyl)-hydrazide in 1250 ml ethanol en 1250 ml 1 N zoutzuur werd verwarmd tot 55°C. Een oplossing van 59 g (0,858 mol) natriumnitriet in 200 ml water werd druppelsgewijs toegevoegd over een periode van 30 minuten. Nadat ongeveer 10 minuten toegevoegd was, begon een vaste stof zich af te scheiden. Het uitwendig verwarmen werd voortgezet totdat de reactietemperatuur 65°C bereikte en vervolgens werd het afgezet. De temperatuur bleef op 65 - 68°C tijdens de toevoeging en de gasontwikkeling werd ongeveer halverwege de toevoeging krachtig. Tegen het einde van de toevoeging nam de gasontwikkeling af en de temperatuur daalde onder de 65°C. Uitwendige verwarming werd opnieuw toegepast en het mengsel werd gedurende 3 uur geroerd bij 70°C. Het mengsel werd afgekoeld tot -10°C en gefiltreerd. De vaste stof werd één keer gespoeld met 50 ml ethanol, vervolgens één keer met 100 ml water en onder af-

zuigen drooggedampt. Verder drogen onder vacuüm bij 35°C gedurende 7 uur verschaftte 92 g (94%) product.

D. Bereiding van de t-butylester van 4-[1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxy]-piperidine-1-carbonzuur. Aan een geroerde oplossing van 173 g (0,76 mol) 1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-ol in 1,5 l N,N-dimethylformamide op kamertemperatuur werd 371 g (1,14 mol) cesiumcarbonaat toegevoegd. Het verkregen mengsel werd gedurende 2 uur geroerd bij kamertemperatuur en vervolgens werd 230 g (0,83 mol) t-butylester van 4-methaansulfonyloxy-piperidine-1-carbonzuur toegevoegd. Het verkregen mengsel werd gedurende 17 uur geroerd bij 85 - 90°C, afgekoeld tot kamertemperatuur en vervolgens onder vacuüm geconcentreerd met ongeveer 1 l. Het residu werd geblust door de druppelsgewijze toevoeging van 500 ml van een verzadigde oplossing van ammoniumchloride in water. Het verkregen mengsel werd gedurende 15 minuten geroerd bij kamertemperatuur en vervolgens in 2,5 l geroerd ijs-water geschonken. Het verkregen mengsel werd één keer geëxtraheerd met 1,5 l dichloormethaan en vervolgens twee keer met porties van 0,75 l dichloormethaan. Tijdens deze extracties trad enige emulsievorming op. De samengevoegde extracten werden gedroogd op magnesiumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd tot een olie. Een vacuümpomp werd gebruikt om resterend N,N-dimethylformamide te verwijderen. Het residu werd opgenomen in 1,2 l ether. Het mengsel werd gedurende 10 minuten geroerd bij kamertemperatuur en gefiltreerd. De onoplosbare vaste stof werd gespoeld met ether en de spoeling werd aan het filtraat toegevoegd. De vaste stof werd gedurende 6 uur onder vacuüm gedroogd bij 30°C met als opbrengst 11,6 g verkregen 1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-ol. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd tot 268 g (86%) van het product als een visceuze, rode olie.

E. Bereiding van 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride. Aan een geroerde oplossing van 187 g (0,456 mol) t-butylester van 4-[1-(2-fluor-fenyl)-1H-indazool-3-yloxy]-piperidine-1-carbonzuur in 600

ml ethylacetaat werd druppelsgewijs 300 ml 4 M waterstofchloride in dioxaan toegevoegd over een periode van 30 minuten. De temperatuur steeg tot 24°C vanaf 21°C tijdens de toevoeging. Toen de toevoeging afgelopen was, werd gasontwikkeling waargenomen en de temperatuur steeg tot 28°C. Een koud waterbad werd gebruikt om de temperatuur te verlagen tot 18°C. Na gedurende ongeveer 40 minuten roeren begon een vaste stof zich af te scheiden. Het roeren werd gedurende 3 uur voortgezet bij 18 - 20°C en vervolgens gedurende 1 uur bij -10°C (ijs-acetonbad). De vaste stof werd door filtratie verzameld, gespoeld met 60 ml ethylacetaat en onder afzuigen drooggedampt. Verder drogen onder vacuüm bij 30°C gedurende 16 uur verschaftte 87,3 g (55%) product. Het samengevoegde filtraat en de wassing werden onder vacuüm bijna drooggedampt. Het residu werd opgenomen in 250 ml ethylacetaat en de suspensie werd gedurende 2 uur geroerd bij -10°C. De vaste stof werd door filtratie verzameld, gespoeld met 30 ml ethylacetaat en onder afzuigen drooggedampt. Verder drogen onder vacuüm bij 30°C gedurende 16 uur verschaftte nog eens 23,2 g (15%) product. Totale opbrengst = 110,5 g (70%).

¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 7,7 (d, 1 H), 7,6 (t, 1 H), 7,5-7,6 (m, 2 H), 7,3-7,5 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7,2 (t, 1 H), 5,2 (m, 1 H), 3,4-3,5 (m, 2 H), 3,2-3,3 (m, 2 H), 2,3-2,4 (m, 2 H), 2,2-2,3 (m, 2 H).

F. Bereiding van 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat. Een mengsel van 276 g (0,794 mol) 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrochloride in 525 ml tetrahydrofuran en 3,0 l water werd geroerd totdat het meeste (>98%) van de vaste stof oploste. De oplossing werd gefiltreerd van de kleine hoeveelheid onoplosbaar materiaal. Aan het geroerde filtraat werd 135 g (1,28 mol) natriumcarbonaat langzaam toegevoegd. Het verkregen mengsel werd krachtig gedurende 5 minuten geroerd en werd vervolgens twee keer geëxtraheerd met 2 l ether en daarna één keer met 1 l ether. De samengevoegde extracten werden gedroogd op magnesiumsul-

faat en onder vacuüm drooggedampt. De resterende visceuze olie (236 g, 96%) werd opgelost in 600 ml tetrahydrofuran. Een oplossing van L-wijnsteen zuur in 2,4 l water werd toegevoegd aan de geroerde tetrahydrofuranoplossing. De verkregen oplossing werd onder vacuüm geconcentreerd om de tetrahydrofuran te verwijderen toen een vaste stof zich afscheidde. De verkregen suspensie werd gedurende 1 uur bij 5°C geroerd en gefiltreerd. De vaste stof werd één keer gespoeld met 30 ml tetrahydrofuran, vervolgens één keer met 100 ml water en onder afzuigen drooggedampt. Verder drogen onder vacuüm bij 35°C gedurende 16 uur verschaftte 234,8 g (67%) product. Een tweede oogst van 35,5 g (10%) werd verkregen uit de moedervloeistof. Totale opbrengst = 270,3 g (77%). ¹H NMR (DMSO) δ ppm 7,7 (d, 1 H), 7,6 (t, 1 H), 7,4-7,5 (m, 3 H), 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, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 2,0 (m, 2 H).

Voorbeeld 113. Synthese van zouten van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool.

A. 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat. 65,9 mg L-wijnsteen zuur werd toegevoegd aan 136,68 mg 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool (heldere olie) in 12,45 ml methanol. Het mengsel werd onder een stroom N₂-gas geplaatst totdat slechts ongeveer 1 ml oplossing resteerde. Precipitatie van het zout werd waargenomen tijdens deze stap. Ongeveer 5 ml aceton werd toegevoegd en de erop volgende oplossing werd vervolgens kort (~2 min) geroerd. Een witte vaste stof werd verkregen met gebruik van filtratie onder vacuüm met een membraanfilter. De vaste stof werd gedroogd in een vacuümdesiccator bij omgevingstemperatuur (de druk werd niet geregeld).

B. 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-edisylaat. 3,145 mg ethaandisulfonzuur werd toegevoegd aan 0,56 ml van een oplossing van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool in MeOH (metha-

nol) (concentratie = 10,3 mg/ml). De oplossing werd verwarmd en geroerd in open flesjes en vervolgens onder een stroom N₂-gas geplaatst. Deze stappen werden herhaald totdat ongeveer 0,100 ml of minder oplossing resteerde. Ongeveer 0,500 ml MTBE (methyl-t-butylether) werd vervolgens toegevoegd. Precipitatie werd waargenomen en de suspensie werd van een dop voorzien en gedurende 3 uur of korter geroerd. Het flesje werd vervolgens geopend en men liet gedurende ongeveer 16 uur roeren. Een droge witte vaste stof resteerde.

C. 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fumaraat. 2,162 mg fumaarzuur werd toegevoegd aan 0,58 ml van een oplossing van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool in MeOH (concentratie = 10,3 mg/ml). De oplossing werd verwarmd en geroerd in open flesjes en vervolgens onder een stroom N₂-gas geplaatst. Deze stappen werden herhaald totdat ongeveer 0,100 ml of minder oplossing resteerde. Ongeveer 0,500 ml MTBE werd vervolgens toegevoegd. Precipitatie werd waargenomen en de suspensie werd van een dop voorzien en gedurende 3 uur of korter geroerd. Het flesje werd vervolgens geopend en men liet gedurende ongeveer 16 uur roeren. Een droge witte vaste stof resteerde.

D. 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrobromide. 4,840 mg geconcentreerd broomwaterstofzuur werd toegevoegd aan 0,89 ml van een oplossing van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool in MeOH (concentratie = 10,3 mg/ml). De oplossing werd onder een stroom N₂-gas geplaatst totdat geen oplosmiddel resteerde. Ongeveer 0,5 ml MTBE werd toegevoegd en het monster werd open gelaten en een nacht geroerd. Een witte vaste stof resteerde bij winning.

E. 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hemi-L-tartraat. 9,94 mg L-wijnsteenzuur werd toegevoegd aan 4 ml van een oplossing van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool in MeOH (concentratie = 10,3 mg/ml). De oplossing werd onder een stroom N₂-gas ge-

plaatst totdat ongeveer 0,2 ml oplossing over was. Ongeveer 0,75 ml IPA (isopropylalcohol) werd vervolgens toegevoegd en de oplossing werd gedurende minder dan 1 minuut teruggezet onder de hiervoor genoemde gasstroom. Precipitatie werd waargenomen en de suspensie werd van een dop voorzien. De suspensie werd een nacht geroerd en de oplossing was een gel geworden. Ongeveer 3 ml aceton werd toegevoegd en precipitatie werd waargenomen. Een vaste stof werd verkregen op een membraanfilter met gebruik van filtratie onder vacuüm.

F. 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-malaat. 2,383 mg L-maleïnezuur werd toegevoegd aan 0,55 ml van een oplossing van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool in MeOH (concentratie = 10,3 mg/ml). De oplossing werd verwarmd en geroerd in open flesjes en vervolgens onder een stroom N₂-gas geplaatst. Deze stappen werden herhaald totdat ongeveer 0,100 ml of minder oplossing resteerde. Ongeveer 0,500 ml MTBE werd vervolgens toegevoegd. Precipitatie werd waargenomen en de suspensie werd van een dop voorzien en gedurende 3 uur of korter geroerd. Bolletjes gel werden waargenomen en er werd geen vaste stof gezien. Het flesje werd vervolgens geopend en men liet gedurende ongeveer 16 uur roeren. Een droge witte vaste stof resteerde. Erop volgende pogingen om deze werkwijze op een grotere schaal te herhalen genereerden geen vast materiaal.

G. 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fosfaat. 2,09 mg geconcentreerd fosforzuur werd toegevoegd aan 0,58 ml van een oplossing van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool in MeOH (concentratie = 10,3 mg/ml). De oplossing werd verwarmd en geroerd in open flesjes en vervolgens onder een stroom N₂-gas geplaatst. Deze stappen werden herhaald totdat ongeveer 0,100 ml of minder oplossing resteerde. Ongeveer 0,500 ml MTBE werd vervolgens toegevoegd. Precipitatie werd waargenomen en de suspensie werd van een dop voorzien en gedurende 3 uur of korter geroerd. Het flesje werd ver-

volgens geopend en men liet gedurende ongeveer 16 uur roeren. Een droge witte vaste stof resteerde.

H. 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-sulfaat. 1,9 mg geconcentreerd zwavelzuur werd toegevoegd aan 0,58 ml van een oplossing van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool in MeOH (concentratie = 10,3 mg/ml). De oplossing werd verwarmd en geroerd in open flesjes en vervolgens onder een stroom N₂-gas geplaatst. Deze stappen werden herhaald totdat ongeveer 0,100 ml of minder oplossing resteerde. Ongeveer 0,500 ml MTBE werd vervolgens toegevoegd. Precipitatie werd waargenomen en de suspensie werd van een dop voorzien en gedurende 3 uur of korter geroerd. Het flesje werd vervolgens geopend en men liet gedurende ongeveer 16 uur roeren. Een droge witte vaste stof resteerde.

I.

Porties van citroenzuur, benzoëzuur, kamfersulfonzuur en methaansulfonzuur werden toegevoegd aan equimolaire porties van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool op dezelfde manier als de hiervoor genoemde werkwijzen. Vaste stoffen werden niet gegeneerd met gebruik van deze omstandigheden.

Voorbeeld 114. Poeder-röntgendiffractie (PXRD)

De experimentele poeder-röntgendiffractiespectra van verscheidene 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazoolzouten van voorbeeld 114 werden bepaald met gebruik van een Bruker D8 röntgenpoederdiffractometer met GADDS (algemeen oppervlakdiffractiedetectorsysteem) C2-systeem met een configuratie van één enkele Goebel spiegel. De scans werden uitgevoerd met de detector op 15,0 cm. Thèta 1, of de collimator, was bij 7° en thèta 2, of de detector, was bij 17°. De scan-as was 2-omega met een breedte van 3°. Aan het eind van elke scan is thèta 1 bij 10° en is thèta 2 bij 14°. De monsters werden gedurende 60 seconden geanalyseerd bij 40 kV en 40 mA met CuK α -straling ($\lambda = 1,5419 \text{ \AA}$). De scans werden geïntegreerd van 6,4° tot

41° 2q. De monsters werden geanalyseerd in ASC-6 monsterhouders die gekocht waren bij Gem Dugout (State College, PA). De monsters werden in de holte in het midden van de monsterhouder geplaatst en met een spatel vlak gemaakt om
5 gelijk te zijn met het oppervlak van de houder. Alle analyses werden uitgevoerd bij kamertemperatuur (in het algemeen 20°C - 30°C). De scan werd beoordeeld met gebruik van DiffracPlus software, uitgave 2003, met Eva versie 9.0.0.2. De PXRD-spectra worden vermeld in de figuren 1 -
10 8: 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat (figuur 1); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-edisylaate (figuur 2); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fumaraat (figuur 3); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydro-
15 bromide (figuur 4); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hemi-L-tartraat (figuur 5); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-malaat (figuur 6); 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fosfaat (figuur 7); en 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-sulfaat (figuur 8).

Samenvattingen van de hoekwaarden (2 θ -waarden) en intensiteitwaarden (als een % van de waarde van de hoogste piek) worden in de hierna volgende tabellen 1 - 8 vermeld.

Tabel 1

1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat

Hoek (2thèta)	Intensiteit %	Hoek (2thèta)	Intensiteit %
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

5

Tabel 2

1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-edisylaat

10

Hoek (2thèta)	Intensiteit %	Hoek (2thèta)	Intensiteit %
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		

Tabel 3

1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-
fumaraat

Hoek (2thèta)	Intensiteit %	Hoek (2thèta)	Intensiteit %
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

5

Tabel 4

1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-
hydrobromide

10

Hoek (2thèta)	Intensiteit %	Hoek (2thèta)	Intensiteit %
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
33,5°	32	25,1°	92,7
28,0°	34,9	20,9°	100

Tabel 5

1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hemi-
L-tartraat

Hoek (2thèta)	Intensiteit %	Hoek (2thèta)	Intensiteit %
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		

5

Tabel 6

1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-
malaat

10

Hoek (2thèta)	Intensiteit %	Hoek (2thèta)	Intensiteit %
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

Tabel 7

1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-
fosfaat

Hoek (2thèta)	Intensiteit %	Hoek (2thèta)	Intensiteit %
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	21,1°	72,5
16,9°	32,1	24,3°	74,2
20,6°	34,6	23,2°	100

5

Tabel 8

1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-
sulfaat

10

Hoek (2thèta)	Intensiteit %	Hoek (2thèta)	Intensiteit %
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°	17,9	12,1°	100

Voorbeeld 115. Differentiële scanningscalorimetrie (DSC)

15 Differentiële scanningscalorimetrie (DSC) werd uitge-
voerd op het L-tartraat-, edisylaat-, fumaraat-, hydrobro-
mide-, hemi-L-tartraat-, L-malaat-, fosfaat- en het sul-
faat-zout van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-

indazool van voorbeeld 113 op een TA Instruments DSC Q1000 V8.1 bouw 261 (TA Instruments, New Castle, DE). Monsters werden bereid door 2 - 4 mg monster af te wegen in een aluminium pan die vervolgens bedekt werd met een aluminium deksel met gaatjes (TA Instruments onderdeel no.'s 5 900786.901 (onderkanten) en 900779.901 (bovenkant)). De gegevens werden geanalyseerd met gebruik van Universal Analysis 2000 voor Windows 95/98/2000/NT/Me/XP versie 3.8B, vorm 3.8.019.

10 De snelheid van temperatuurtoename voor alle experimenten was hetzelfde voor alle monsters behalve voor het L-tartraatzout. De experimenten begonnen bij omgevingstemperatuur en vervolgens verwarmen van het monster met 20°C/minuut onder zuiveren met stikstofgas (stroomsnelheid 15 was 50 ml/min). Het L-tartraatzout werd verwarmd met 10°C/minuut.

Het edisylaat-, hydrobromide-, hemi-L-tartraat- en sulfaatzout werden verwarmd tot 350°C. Het fumaraat-, L-malaat- en fosfaatzout werden verwarmd tot 250°C. Het L-20 tartraatzout werd verwarmd tot 300°C. Het smeltpuntsbegin (°C) voor de zouten wordt vermeld in tabel 9:

Tabel 9

Naam	Smeltpuntsbegin (°C)
1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat	199,98°C
1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-edisylaat	Twijfelachtig
1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fumaraat	185,68°C
1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hydrobromide	134,46°C
1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-hemi-L-tartraat	178,74°C
1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-malaat	145,55°C
1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-fosfaat	192,97°C
1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-sulfaat	Twijfelachtig

- 5 **Voorbeeld 116. Röntgegegevens van losse kristallen en berekende PXRD voor 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat.** De structuur van losse kristallen van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat werd opgelost uit materiaal dat gesynthetiseerd werd zoals hiervoor beschreven is in voorbeeld 113. De gegevens werden verzameld bij kamertemperatuur met gebruik van een APEX (Bruker-AXS) diffractometer. De structuur werd opgelost in de orthorombische ruimtengroep $P2_1$ met $Z = 4$ ($a = 9,585(3)$ Å, $b = 14,978(5)$ Å, $c = 14,952(5)$ Å). De oplossing van de structuur bevat twee tegenionparen van het L-tartraat in vrije vorm in de asymmetrische eenheid. Waterstofatomen die aan heteroatomen zitten, werden experimenteel gevonden, de resterende waterstofatomen werden op berekende plaatsen geplaatst. De kristalstructuur laat
- 10
- 15

zien dat er één L-tartraattegenion is per 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool.

De kristalstructuur (wordt niet getoond) klopt met de molecuulformule van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yl-
 5 oxy)-1H-indazool-L-tartraat. Het uiteindelijke model werd
 verfijnd tot een waarde voor het beste kloppen van 1,009
 met $R_1 = 0,0481$ ($l > 2\sigma(l)$) en $wR_2 = 0,0863$ ($l > 2\sigma(l)$). De stereochemie van 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool werd bepaald uit de bekende
 10 stereochemie van het L-tartraat-tegenion. Een berekend PX-
 RD-patroon werd verkregen van een Material Studios softwa-
 rereeks (figuur 16) met gebruik van een Reitveld-
 verfijning. Een samenvatting van de hoekwaarden (2thèta-
 waarden) en intensiteitwaarden (als een % van de waarde
 15 van de hoogste piek) uit het berekende spectrum wordt
 hierna vermeld in tabel 10.

Tabel 10

Hoek (2thèta)	Intensiteit %	Hoek (2thèta)	Intensiteit %
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

20

BIOLOGISCH VOORBEELD 1

hNET receptorbinding:

25 Celpasta's van HEK-293-cellen die getransfecteerd
 werden met cDNA van een transporteur van menselijk norepi-
 nefrine, werden bereid. De celpasta's werden opnieuw ge-
 suspendeerd in 400 tot 700 ml Krebs-HEPES-analysebuffer
 (25 mM HEPES, 122 mM NaCl, 3 mM KCl, 1,2 mM MgSO₄, 1,3 mM

CaCl₂ en 11 mM glucose, pH 7,4) met een Polytron homogenisator op stand 7 gedurende 30 seconden. Porties van membranen (5 mg/ml eiwit) werden bewaard in vloeibare stikstof totdat ze gebruikt werden.

5 De bindingsanalyse werd opgezet in Beckman polypropyleenplaten met diepe putjes met een totaal volume van 250 µl dat bevatte: testverbinding (10^{-5} M tot 10^{-12} M), celmembranen en 50 pM [¹²⁵I]-RT1-55 (Perkin Elmer, NEX-272; specifieke activiteit 2200 Ci/mmol). Het reactiemengsel werd
10 geïncubeerd onder rustig schudden gedurende 90 minuten bij kamertemperatuur en de reactie werd beëindigd door filtratie door Whatman GF/C filterplaten met gebruik van een Brandel oogster voor platen met 96 putjes. Scintillatievloeistof (100 µl) werd aan elk putje toegevoegd en gebonden
15 [¹²⁵I]-RT1-55 werd bepaald met gebruik van een Wallac Trilux bèta platenteller. De testverbindingen werden in duplo geanalyseerd en de specifieke binding werd gedefinieerd als het verschil tussen binding bij aanwezigheid en afwezigheid van 10 µM desipramine.

20 Excel en GraphPad Prism software werden gebruikt voor berekening en analyse van de gegevens. IC₅₀-waarden werden omgezet in K_i-waarden met gebruik van de Cheng-Prusoff-vergelijking. De K_i-waarden (nM) voor de hNET worden hierna in tabel 11 vermeld.

25

hSERT receptorbinding:

Celpasta's van HEK-293-cellen die getransfecteerd werden met cDNA van een transporteur van menselijk serotonine, werden bereid. De celpasta's werden opnieuw gesuspendeerd in 400 tot 700 ml Krebs-HEPES-analysebuffer (25
30 mM HEPES, 122 mM NaCl, 3 mM KCl, 1,2 mM MgSO₄, 1,3 mM CaCl₂ en 11 mM glucose, pH 7,4) met een Polytron homogenisator op stand 7 gedurende 30 seconden. Porties van membranen (~2,5 mg/ml eiwit) werden bewaard in vloeibare stikstof
35 totdat ze gebruikt werden.

Analyses werden opgezet in FlashPlates die vooraf bekleed waren met 0,1% PEI in een totaal volume van 250 µl

dat bevatte: testverbinding (10^{-5} M tot 10^{-12} M), celmembranen en 50 pM [125 I]-RT1-55 (Perkin Elmer, NEX-272; specifieke activiteit 2200 Ci/mmol). Het reactiemengsel werd geïncubeerd en rustig geschud gedurende 90 minuten bij kamertemperatuur en de reactie werd beëindigd door verwijdering van het analysevolume. De platen werden bedekt en gebonden [125 I]-RT1-55 werd bepaald met gebruik van een Wallac Trilux bèta platenteller. De testverbindingen werden in duplo geanalyseerd en de specifieke binding werd gedefinieerd als het verschil tussen binding bij aanwezigheid en afwezigheid van 10 μ M citalopram.

Excel en GraphPad Prism software werden gebruikt voor berekening en analyse van de gegevens. IC_{50} -waarden werden omgezet in K_i -waarden met gebruik van de Cheng-Prusoff-vergelijking. De K_i -waarden (nM) voor de hSERT worden hierna in tabel 11 vermeld:

Tabel 11

VB #	NET K _i	SERT K _i	VB #	NET K _i	SERT K _i	VB #	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	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

	VB #	NET K_i	SERT K_i	VB #	NET K_i	SERT K_i	VB #	NET K_i	SERT K_i
5	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
10	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			
15	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					

20

BIOLOGISCH VOORBEELD 2

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen geanalyseerd worden op hun vermogen om door capsaïcine geïnduceerde mechanische allodynie te verlichten in een rattenmodel (bijvoorbeeld Sluka (2002) *J. of Neuroscience*, 22(13): 5687 - 5693). Een rattenmodel van door capsaïcine geïnduceerde mechanische allodynie werd bijvoorbeeld als volgt uitgevoerd:

Op dag 0 werden mannetjes Sprague-Dawley ratten (~150 g) in de donker cyclus in zwevende kooien met een bodem van draad geplaatst en men liet ze gedurende 0,5 uur acclimatiseren in een verduisterde, rustige kamer. De drempel om hun poten terug te trekken (PWT) op dag 0 werd bepaald op de linkerachterpoot door Von Frey haarbeoordeling met gebruik van de Dixon op- en neerwerkwijze. Na beoordeling gaf men een injectie met 100 μ l capsaïcine (0,25% (gew./vol.) in 10% ethanol, 10% Tween 80, in steriele zoutoplossing) in de plantaire spier van de rechterachter-

poot. Op dag 6 werd de PWT van de linkerachterpoot (contralateraal ten opzichte van de injectieplaats) bepaald voor elk dier. Dieren van de vooraflezingen op dag 6 met een PWT $\leq 11,7$ g werden beschouwd als dieren met een allodynische respons en werden opnieuw gegroepeerd zodat elke kooi vergelijkbare gemiddelde PWT-waarden had.

Geven van een subcutane dosis:

Op dag 7 kregen de dieren met een respons subcutaan een dosis met 30 mg van de verbinding van voorbeeld 7/kg lichaamsgewicht, 10 mg van de verbinding van voorbeeld 48/kg lichaamsgewicht, of met alleen drager. De drager was met fosfaat gebufferde zoutoplossing die 2% Cremophor® EL (BASF) bevatte.

15

Dieren die een dosis van voorbeeld 7 kregen:

Voor de dieren die een dosis met de verbinding van voorbeeld 7 kregen, werden de contralaterale PWT-waarden 2 uur na de enkelvoudige dosis bepaald, waarbij de onderzoeker het doseringsschema niet kon zien.

20

Voor elk dier werd de PWT-waarde van dag 6 afgetrokken van de PWT-waarde na 2 uur voor de doses van 10 mg/kg om een delta PWT-waarde te geven die de verandering in PWT als gevolg van de behandeling met geneesmiddel gedurende 1 uur voorstelt. Bovendien werd de PWT van dag 6 afgetrokken van de PWT van dag 0 om het basislijnvenster van allodynie te geven dat bij elk dier aanwezig is. Om het % remming van allodynie van elk dier dat genormaliseerd is op dragercontroles, te bepalen werd de volgende formule gebruikt:

30

$$\% \text{ Remming van Allodynie} = 100 \times \left[\frac{\text{Delta PWT (geneesmiddel)} - \text{gemiddelde Delta PWT (drager)}}{\text{Basislijn} - \text{gemiddelde Delta PWT (drager)}} \right]$$

De waarde voor het gemiddelde percentage remming van allodynie (voor acht dieren die geanalyseerd werden) wordt in tabel 12 getoond. Verbindingen die een remming van meer

35

dan 30% vertoonden in de allodynie-analyse, worden als actief beschouwd.

Dieren die een dosis van voorbeeld 48 kregen:

- 5 Voor de dieren die een dosis met de verbinding van voorbeeld 48 kregen, werden de contralaterale PWT-waarden 1 uur na de enkelvoudige dosis bepaald, waarbij de onderzoeker het doseringsschema niet kon zien.

Voor elk dier werd de PWT-waarde van dag 6 afgetrokken van de PWT-waarde na 1 uur voor de doses van 10 mg/kg om een delta PWT-waarde te geven die de verandering in PWT als gevolg van de behandeling met geneesmiddel gedurende 1 uur voorstelt. Bovendien werd de PWT van dag 6 afgetrokken van de PWT van dag 0 om het basislijnvenster van allodynie te geven dat bij elk dier aanwezig is. Om het % remming van allodynie van elk dier dat genormaliseerd is op dragercontroles, te bepalen werd de volgende formule gebruikt:

20
$$\% \text{ Remming van Allodynie} = 100 \times [(\text{Delta PWT (geneesmiddel)} - \text{gemiddelde Delta PWT (drager)}) / (\text{Basislijn} - \text{gemiddelde Delta PWT (drager)})]$$

De waarde voor het gemiddelde percentage remming van allodynie (voor acht dieren die geanalyseerd werden) wordt in tabel 12 getoond +/- de standaardfout van het gemiddelde (SEM). Verbindingen die een remming van meer dan 30% vertoonden in de allodynie-analyse, worden als actief beschouwd.

Tabel 12

Vb. #	Dosis (mg verbinding/kg lichaamsgewicht)	% Remming van allodynie +/- SEM
7	30 mg/kg	71,5 +/- 4,6
48	10 mg/kg	74,9% +/- 14,8

Oraal geven van een dosis:

Op dag 7 kregen de dieren met een respons oraal een
 5 dosis met 10 mg verbinding/kg lichaamsgewicht of met al-
 leen drager. De drager was met fosfaat gebufferde zout-
 oplossing die 0,5% HPMC (hydroxy-propylmethylcellulose) en
 0,2% TWEEN™ 80 bevatte. De testverbindingen werden gefor-
 muleerd in de drager voor toediening. De contralaterale
 10 PWT-waarden werden bij 2 uur na de enkelvoudige dosis be-
 paald, waarbij de onderzoeker het doseringsschema niet kon
 zien.

Voor elk dier werd de PWT-waarde van dag 6 afgetrok-
 ken van de PWT-waarde na 2 uur om een delta PWT-waarde te
 15 geven die de verandering in PWT als gevolg van de behande-
 ling met geneesmiddel gedurende 2 uur voorstelt. Bovendien
 werd de PWT van dag 6 afgetrokken van de PWT van dag 0 om
 het basislijnvenster van allodynie te geven dat bij elk
 dier aanwezig is. Om het % remming van allodynie van elk
 20 dier dat genormaliseerd is op dragercontroles, te bepalen
 werd de volgende formule gebruikt:

$$\% \text{ Remming van Allodynie} = 100 \times [(\text{Delta PWT (genees-} \\ \text{middel)} - \text{gemiddelde Delta PWT (drager)}) / (\text{Basislijn} - \text{ge-} \\ \text{middelde Delta PWT (drager)})]$$

25 De waarden van het gemiddelde percentage remming van
 allodynie (voor acht dieren die geanalyseerd werden voor
 elke verbinding) +/- de standaardfout van het gemiddelde

(SEM) worden in tabel 13 getoond. Verbindingen die een remming van meer dan 30% vertoonden in de allodynie-analyse, worden als actief beschouwd.

5

Tabel 13

Vb. #	% remming +/- 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
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

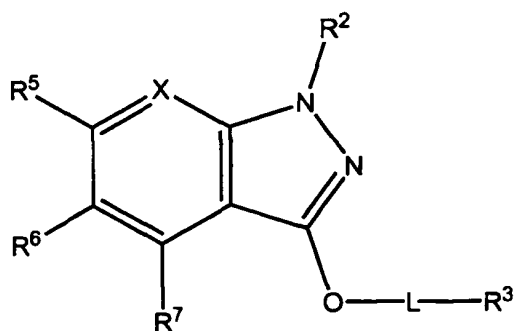
Het is duidelijk dat de voorbeelden en uitvoeringsvormen die hierin beschreven worden, slechts ter illustratie dienen en dat verschillende modificaties of veranderingen in het licht daarvan gesuggereerd zullen worden aan ter zake deskundigen en vallen binnen de geest en het kader van deze aanvraag en de beschermingsomvang van de

10

bijgevoegde conclusies. Alle publicaties, octrooischriften en octrooiaanvragen die hierin vermeld worden, worden hierbij door verwijzing in hun geheel voor alle doeleinden opgenomen.

- C O N C L U S I E S -

1. Verbinding met formule I:



I

5 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, waarbij:

X N of C(R⁴) is;

10 R² 2-pyridinyl of fenyl is waarbij het 2-pyridinyl of het fenyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één tot drie substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit de groep die bestaat uit: waterstof, halogeen, methyl, ethyl, CF₃, methoxy, CH₂F, CHF₂, en CH₂OH;

L ontbreekt of methyleen is;

15 R³ gekozen wordt uit de groep die bestaat uit: 3-pyrrolidinyl, 4-piperidinyl, 3-piperidinyl en 2-morfolinyl; en

20 R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ H zijn; of drie van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ H zijn en één van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gekozen wordt uit de groep die bestaat uit: halogeen, methoxy en een C₁-C₃-alkyl.

2. 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool, 1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool, (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool of een farmaceutisch
5 aanvaardbaar zout daarvan.

3. 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

10 4. Verbinding volgens conclusie 1, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij X C(R⁴) is, R² fenyl is, welk fenyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één tot drie substituenten die onafhankelijke worden gekozen uit de groep die bestaat uit: waterstof, halogeen, methyl, ethyl, CF₃, methoxy, CH₂F, CHF₂ en CH₂OH, en R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ H zijn; of drie van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ H zijn en één van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gekozen wordt uit de groep die bestaat uit: halogeen, methoxy en een C₁-C₃-alkyl.
15

20 5. Verbinding volgens conclusie 4, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ H zijn, en R² eventueel gesubstitueerd is met één of twee substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit de groep die bestaat uit: waterstof en fluor.

25

6. Verbinding volgens conclusie 5, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij R³ 3-pyrrolidinyll is.

30 7. Verbinding volgens conclusie 6, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij de verbinding gekozen wordt uit de groep die bestaat uit:

(R)-1-(2,5-difluor-fenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool;

35 (R)-1-(2,4-difluor-fenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool;

(S)-1-(2,4-difluor-fenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool;

(S)-(-)-1-(2-fluorfenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool;

5 (S)-1-(2,6-difluor-fenyl)-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool;

(R)-1-fenyl-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool;

en

10 (S)-(-)-1-(2-fluorfenyl)-3-(pyrrolidine-2-yloxy)-1H-indazool.

8. Verbinding volgens conclusie 5, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij R³ 4-piperidinyll of 3-piperidinyll is.

15

9. Verbinding volgens conclusie 8, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij de verbinding gekozen wordt uit de groep die bestaat uit:

20 (±)-1-(2,5-difluor-fenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool;

1-(3-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool;

1-fenyl-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool;

1-(2,6-difluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool;

25 1-(2,5-difluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool;

(±)-1-(3-fluor-fenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool;

30 (S)-(-)-1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool;

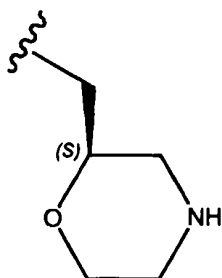
(S)-1-(2,6-difluor-fenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool; en

(S)-(-)-1-fenyl-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool.

35

10. Verbinding volgens conclusie 5, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij R^3 2-morfolinyl is.

5 11. Verbinding volgens conclusie 10, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij $-L-R^3$ is:



12. Verbinding volgens conclusie 10, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij de verbinding
10 gekozen wordt uit de groep die bestaat uit:

(S) - (+) - 1 - (2,5-difluorfenyl) - 3 - (morfoline-2-ylmethoxy) - 1H-indazool;

(S) - 1 - (2,6-difluor-fenyl) - 3 - (morfoline-2-ylmethoxy) - 1H-indazool;

15 (S) - (+) - 1 - (2,4-difluorfenyl) - 3 - (morfoline-2-ylmethoxy) - 1H-indazool;

(S) - 1 - (3,4-difluor-fenyl) - 3 - (morfoline-2-ylmethoxy) - 1H-indazool;

20 (S) - (+) - 1 - (2-fluorfenyl) - 3 - (morfoline-2-ylmethoxy) - 1H-indazool; en

(S) - (+) - 3 - (morfoline-2-ylmethoxy) - 1-fenyl-1H-indazool.

13. Verbinding volgens conclusie 4, of het farmaceutisch
25 aanvaardbare zout daarvan, waarbij R^6 gekozen wordt uit de groep die bestaat uit: halogeen, methoxy en een C_1 - C_3 -alkyl; en

R^2 fenyl is dat eventueel gesubstitueerd is met één of twee substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit de
30 groep die bestaat uit: waterstof en fluor.

14. Verbinding volgens conclusie 13, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij R^3 3-pyrrolidinyl is.

5 15. Verbinding volgens conclusie 14, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij de verbinding (R)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(pyrrolidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool is.

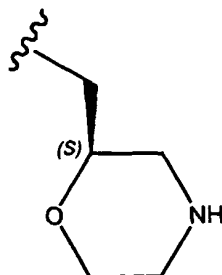
10 16. Verbinding volgens conclusie 13, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij R^3 4-piperidinyll of 3-piperidinyll is.

15 17. Verbinding volgens conclusie 16, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij de verbinding 1-(2,6-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool is.

20 18. Verbinding volgens conclusie 13, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij R^3 2-morfolinyl is.

19. Verbinding volgens conclusie 8, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij -L- R^3 is:

25



20. Verbinding volgens conclusie 18, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij de verbinding gekozen wordt uit de groep die bestaat uit:

30

(S)-1-(2,6-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool;

(S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-yl-methoxy)-1H-indazool;

(S)-(+)-1-(2,4-difluorfenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool; en

5 (S)-(+)-5-fluor-1-(2-fluorfenyl)-3-(morfoline-2-yl-methoxy)-1H-indazool.

21. Verbinding volgens conclusie 4, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij R^7 gekozen wordt
10 uit de groep die bestaat uit: halogeen, methoxy en een C_1 - C_3 -alkyl; en

R^2 fenyl is dat eventueel gesubstitueerd is met één of twee substituenten die onafhankelijk gekozen worden uit de groep die bestaat uit: waterstof en fluor.

15

22. Verbinding volgens conclusie 19, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij R^3 4-piperidinyl of 3-piperidinyl is.

20

23. Verbinding volgens conclusie 20, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij de verbinding gekozen wordt uit de groep die bestaat uit:

4-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool;

25 1-(2,5-difluor-fenyl)-4-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool;

1-(2,4-difluor-fenyl)-4-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool;

30 (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-4-fluor-3-(piperidine-3-yl-methoxy)-1H-indazool; en

(S)-4-fluor-1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-3-ylmethoxy)-1H-indazool.

24. Verbinding volgens conclusie 19, waarbij R^3 2-
35 morfolinyl is.

25. Verbinding volgens conclusie 22, of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, waarbij de verbinding of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-4-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool is.

26. 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat.

27. Farmaceutisch preparaat dat omvat: een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens één van conclusies 1-3, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, en een farmaceutisch aanvaardbare drager.

28. Kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat.

29. Kristallijn 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-tartraat volgens conclusie 28 met een röntgenpoederdiffractiespectrum dat de volgende 2-thèta-waarden $\pm 0,1$ omvat, gemeten met gebruik van CuK α -straling: 13,2, 11,8 en 18,7.

30. Gebruik van een verbinding volgens één van conclusies 1-3 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan bij de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit.

31. Gebruik van een verbinding volgens één van conclusies 1-3 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan bij de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van een ziekte gekozen uit de groep die bestaat uit: bipolaire stoornissen, de ziekte van Alzheimer, neuropathische pijn, stress-urine-incontinentie, angst, depressie en schizofrenie.

32. Gebruik van een verbinding volgens één van conclusies 1-3 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan bij de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling
5 van fibromyalgie.

33. Gebruik volgens conclusie 32, waarbij de verbinding 1-(2-fluorfenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan is.
10

34. Gebruik van een verbinding volgens één van conclusies 1-3, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, bij de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van pijn geassocieerd met fibromyalgie.
15

35. Gebruik volgens conclusie 34, waarbij de verbinding wordt gekozen uit de groep die bestaat uit:
1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool
1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-
20 1H-indazool
(S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-yl-methoxy)-1H-indazool.

36. Gebruik van een verbinding volgens één van conclusies 1-3, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, bij de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van pijn geassocieerd met osteoartritis.
25

37. Gebruik volgens conclusie 36, waarbij de verbinding wordt gekozen uit de groep die bestaat uit:
30 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool,
1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool, en
(S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-yl-methoxy)-1H-indazool.
35

38. Gebruik van een verbinding volgens één van conclusies 1-3, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, bij de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van pijn geassocieerd met rheumatoïde artritis.

5

39. Gebruik volgens conclusie 38, waarbij de verbinding wordt gekozen uit de groep die bestaat uit:

1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool,
1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-
10 1H-indazool, en

(S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-yl-methoxy)-1H-indazool.

40. Gebruik volgens één van de conclusies 35, 37 en
15 39, waarbij het farmaceutisch aanvaardbare zout 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-wijnsteen-zout is.

41. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 27,
20 waarbij de verbinding wordt gekozen uit de groep die bestaat uit:

1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool,
1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-
1H-indazool, en

25 (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-yl-methoxy)-1H-indazool.

42. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 41,
waarbij het farmaceutisch aanvaardbare zout 1-(2-fluor-
30 fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool-L-wijnsteen-zout is.

43. Verbinding volgens één van conclusies 1-3, waar-
bij het farmaceutisch aanvaardbare zout een farmaceutisch
35 aanvaardbaar zuuradditiezout is.

44. (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool-maleïnezuurzout.

45. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 27, 5 waarbij de verbinding (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool is.

46. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 45, 10 waarbij het farmaceutisch aanvaardbare zout (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool-maleïnezuurzout is.

47. Gebruik volgens conclusie 30, waarbij de verbinding 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool, 15 1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool, of (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool is.

48. Gebruik volgens conclusie 47, waarbij het farmaceutisch aanvaardbare zout (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool-maleïnezuurzout is. 20

49. Gebruik volgens conclusie 31, waarbij de verbinding 1-(2-fluor-fenyl)-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool, 25 1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(piperidine-4-yloxy)-1H-indazool, of (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool is.

50. Gebruik volgens conclusie 49, waarbij het farmaceutisch aanvaardbare zout (S)-1-(2,5-difluor-fenyl)-5-fluor-3-(morfoline-2-ylmethoxy)-1H-indazool-maleïnezuurzout is. 30

-0-0-0-

1030540

1030540

FIG. 1

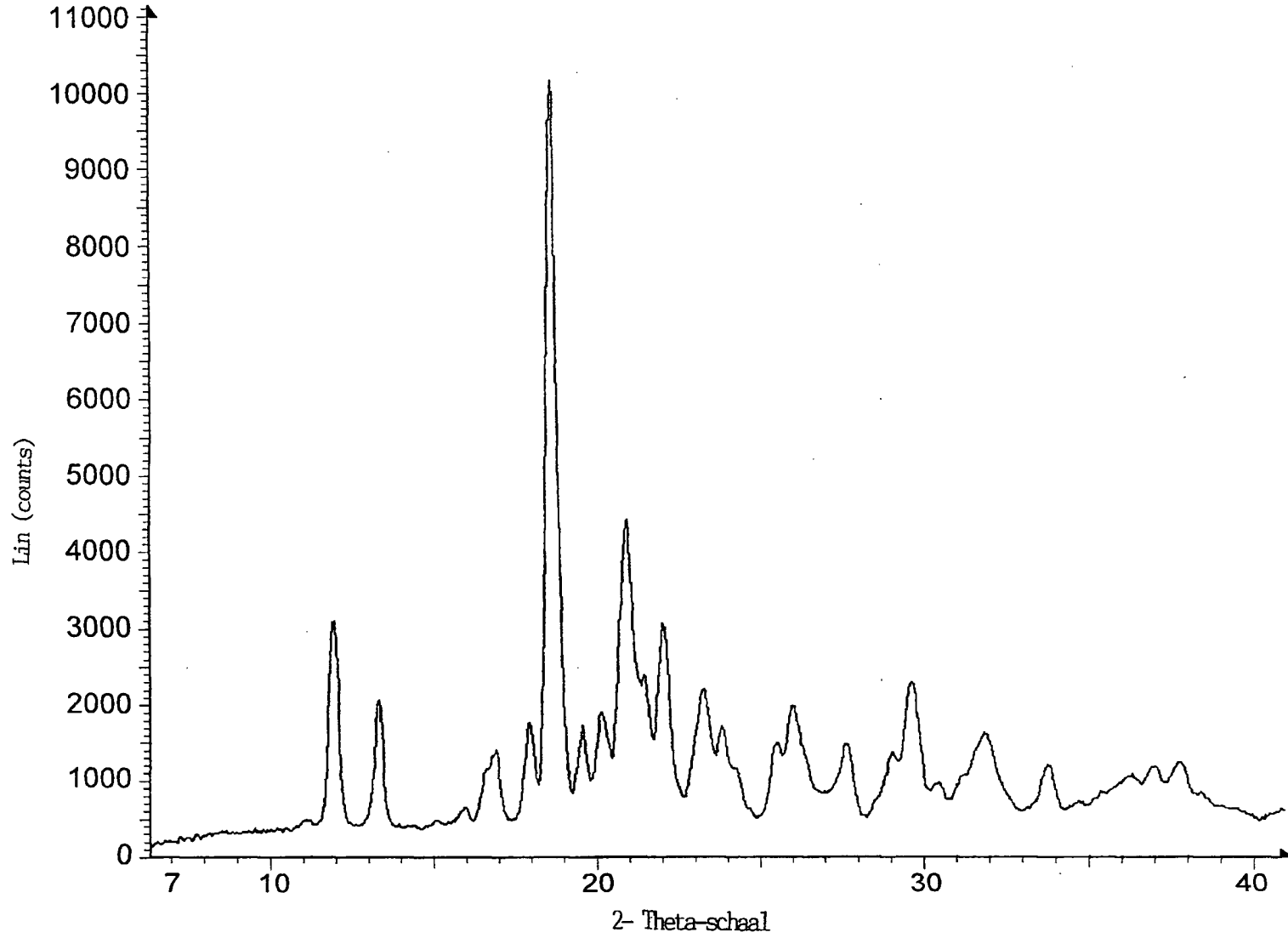


FIG. 2

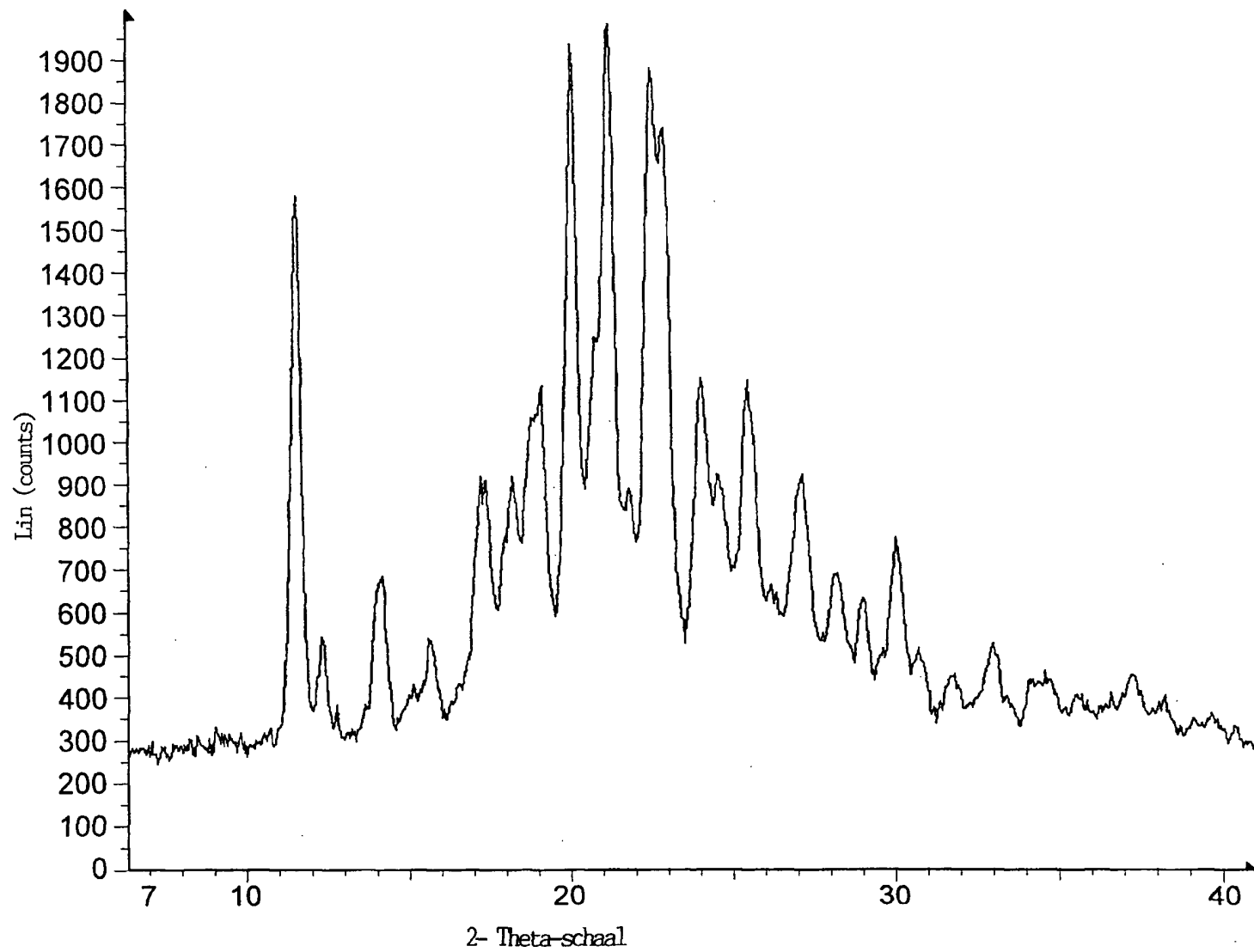


FIG. 3

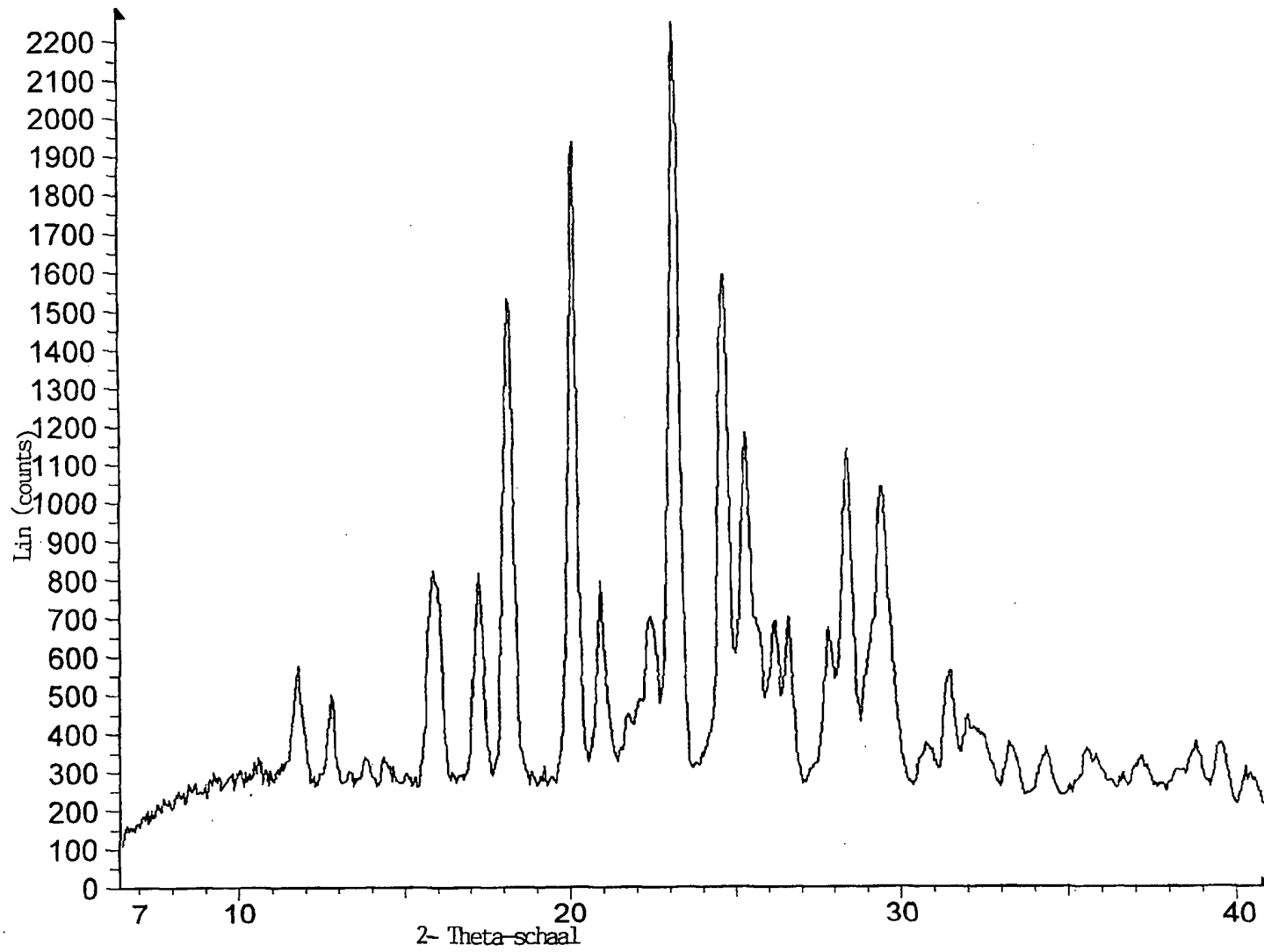


FIG. 4

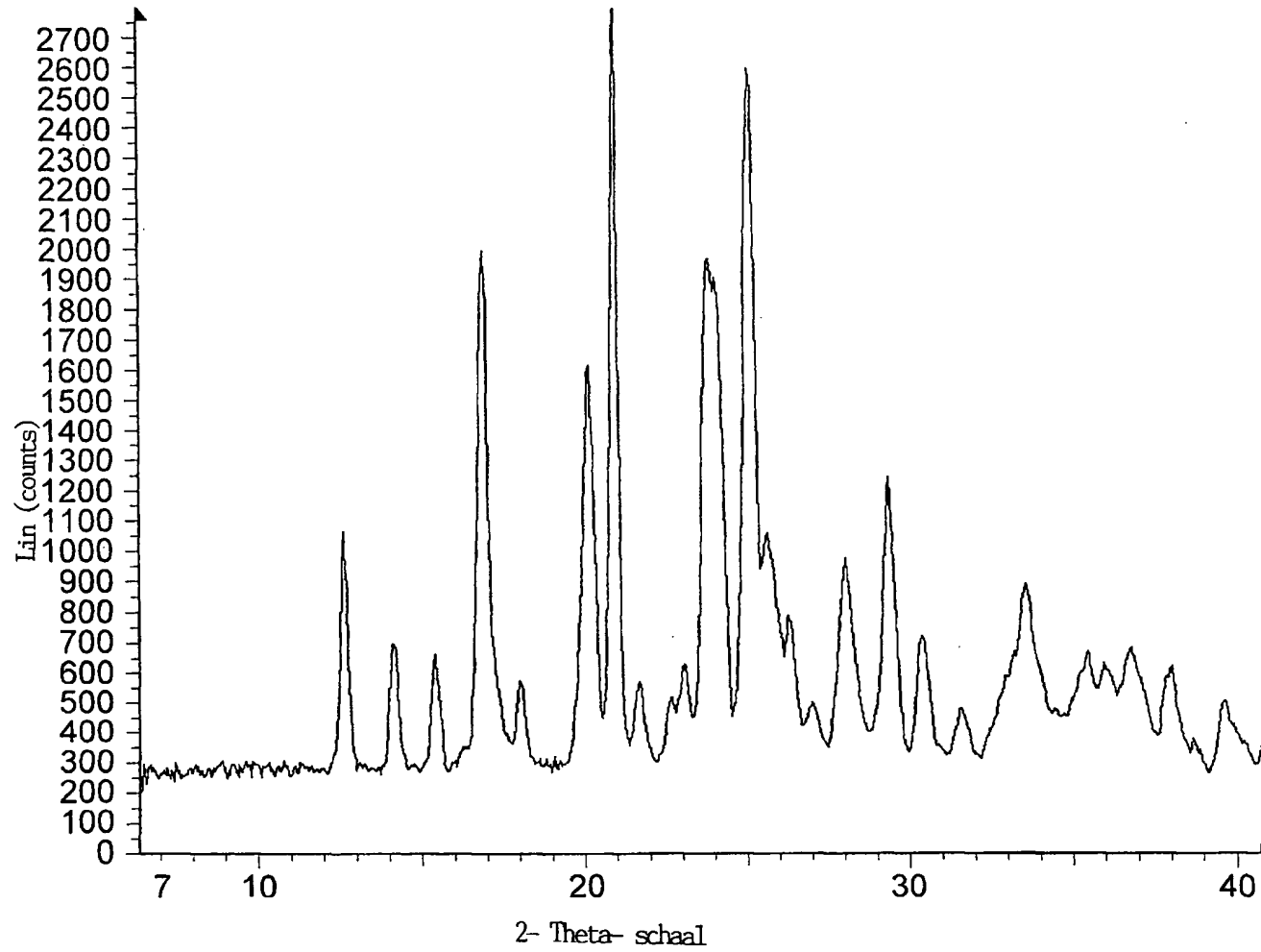


FIG. 5

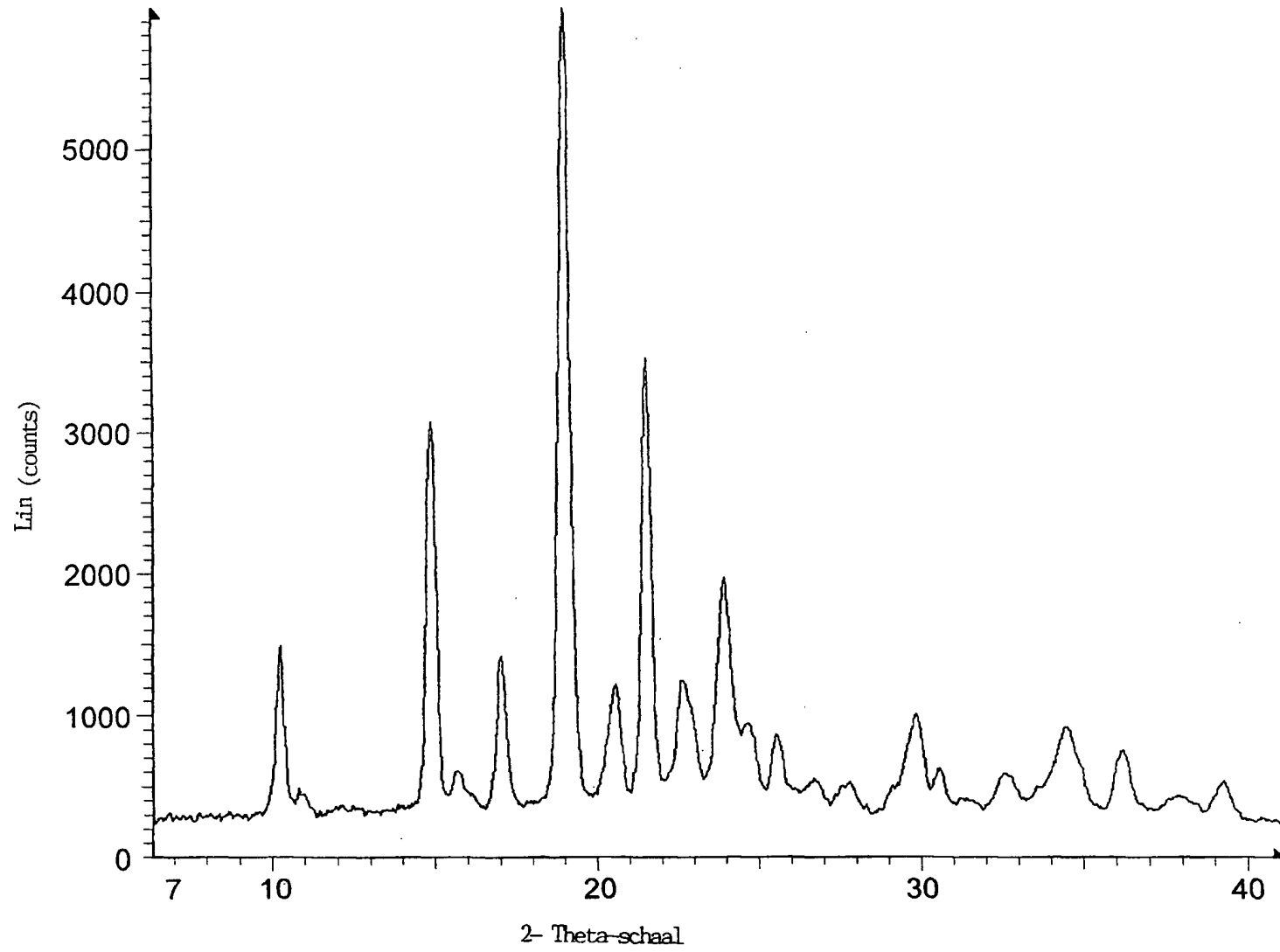


FIG. 6

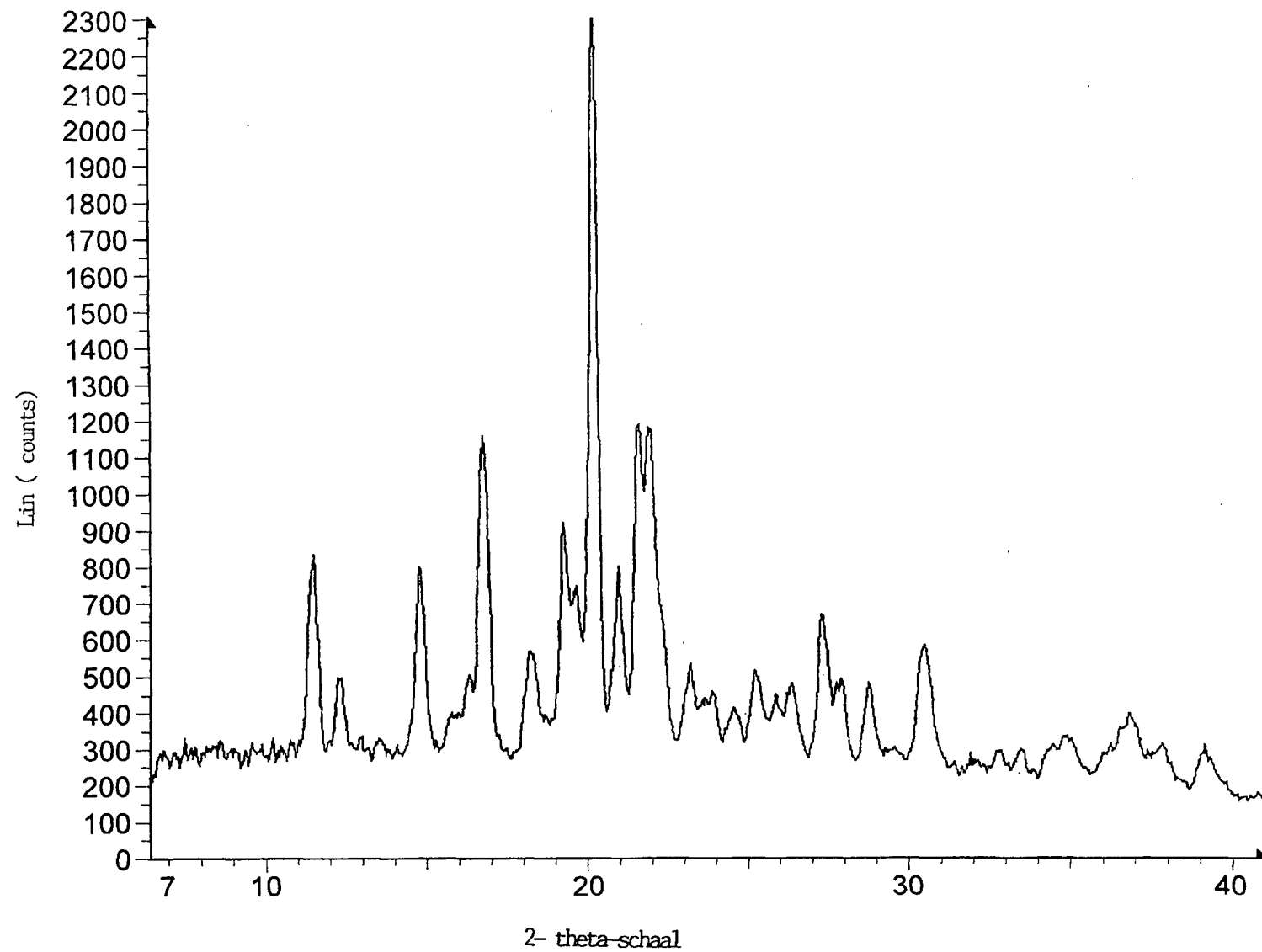


FIG. 7

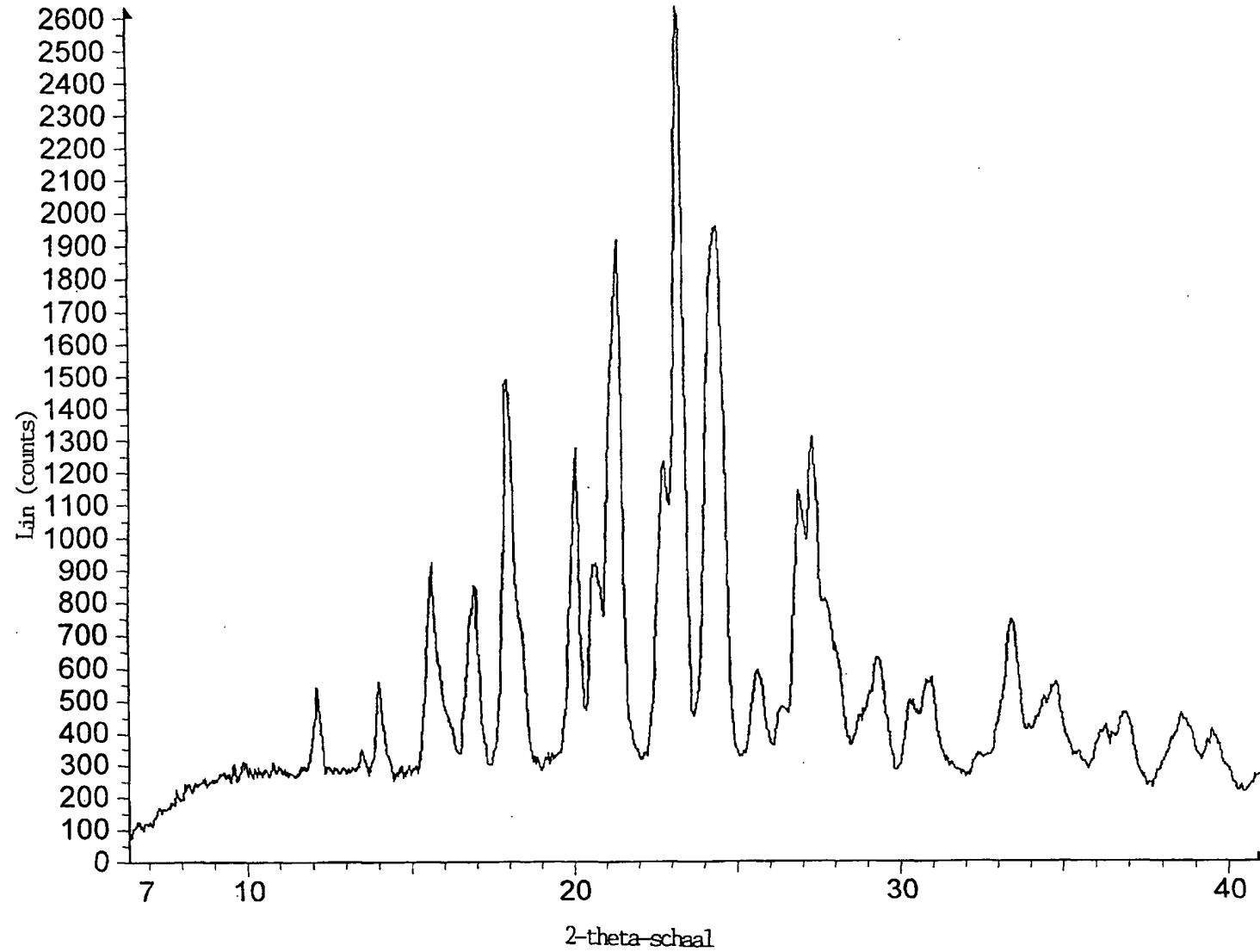


FIG. 8

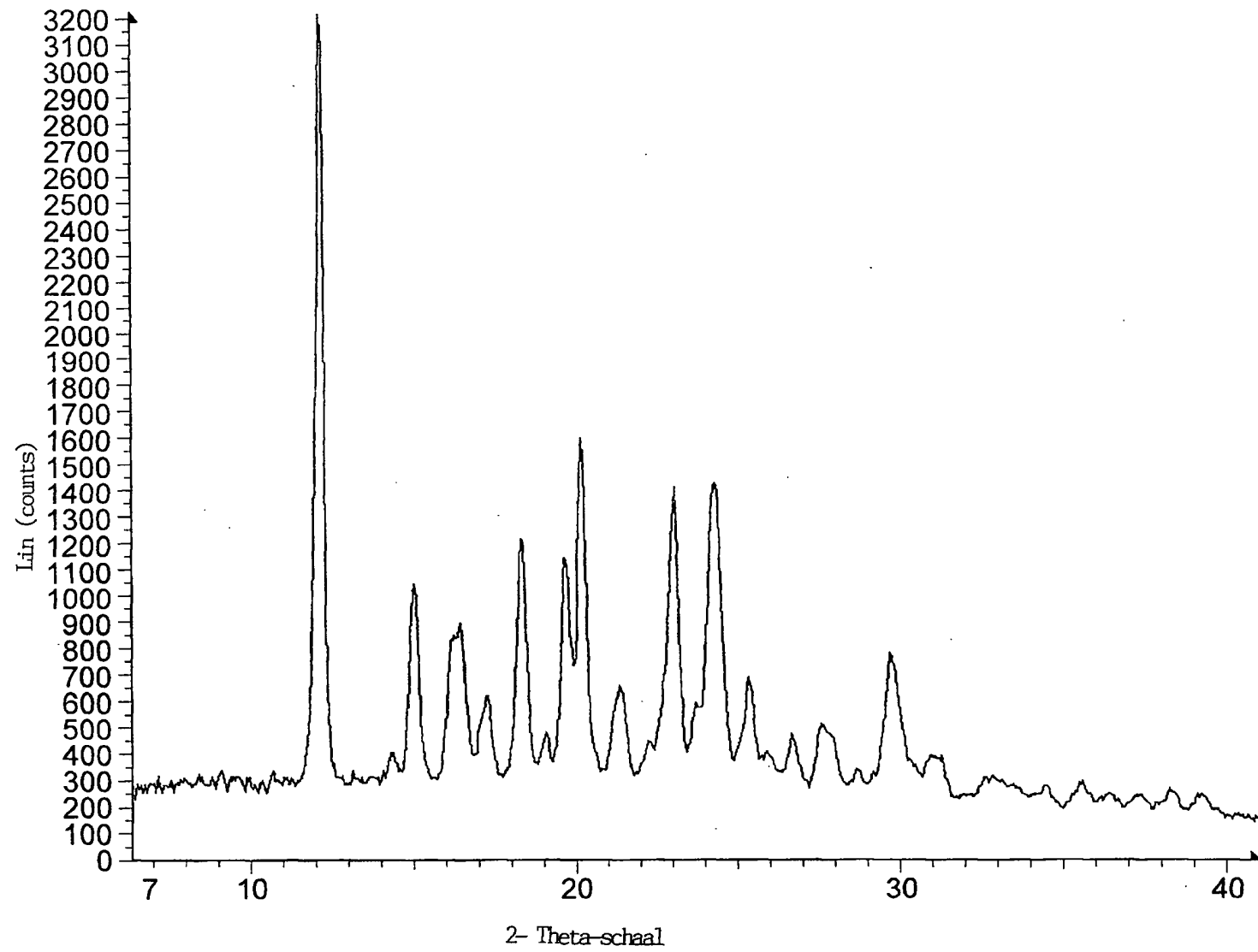


FIG. 9

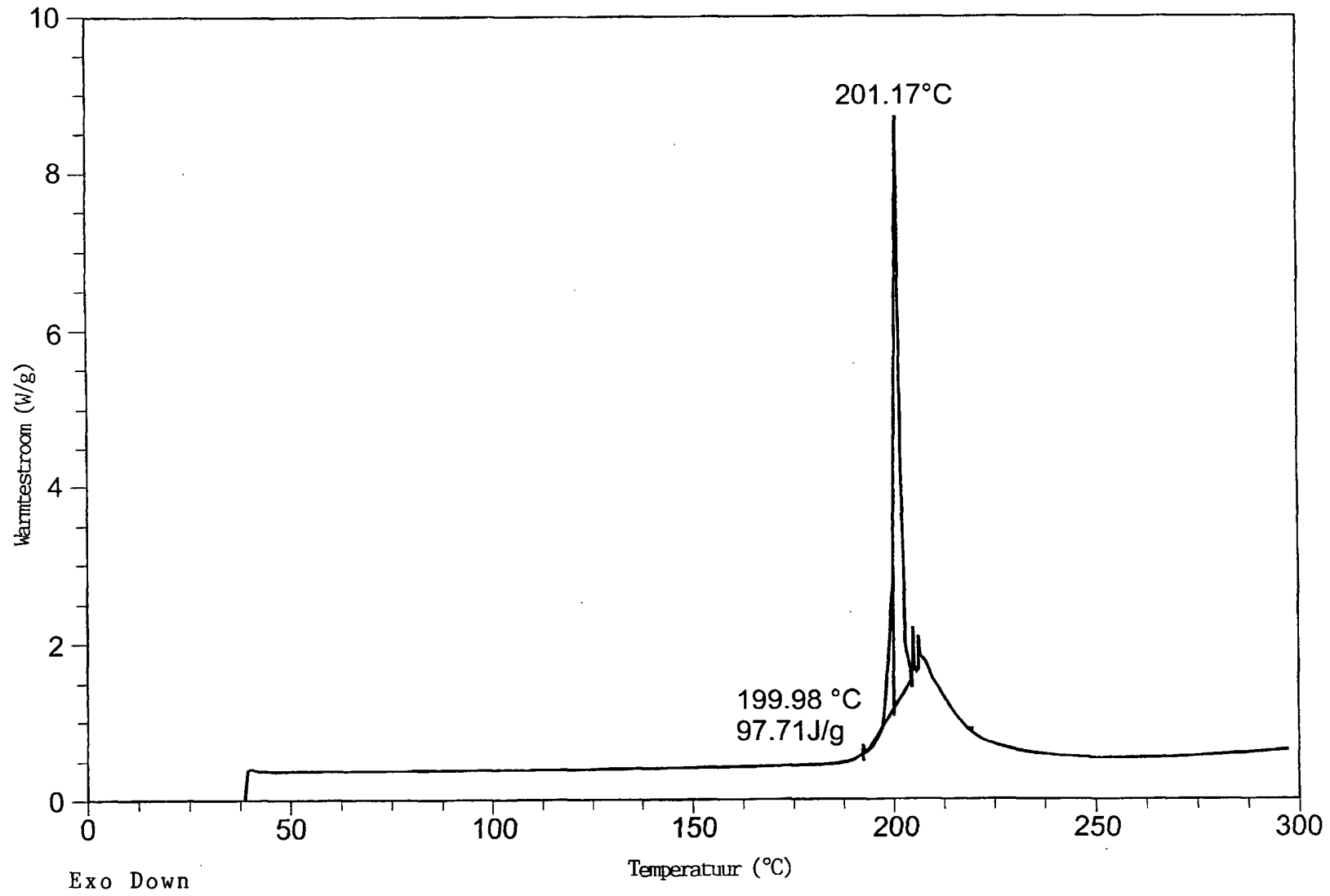


FIG. 10

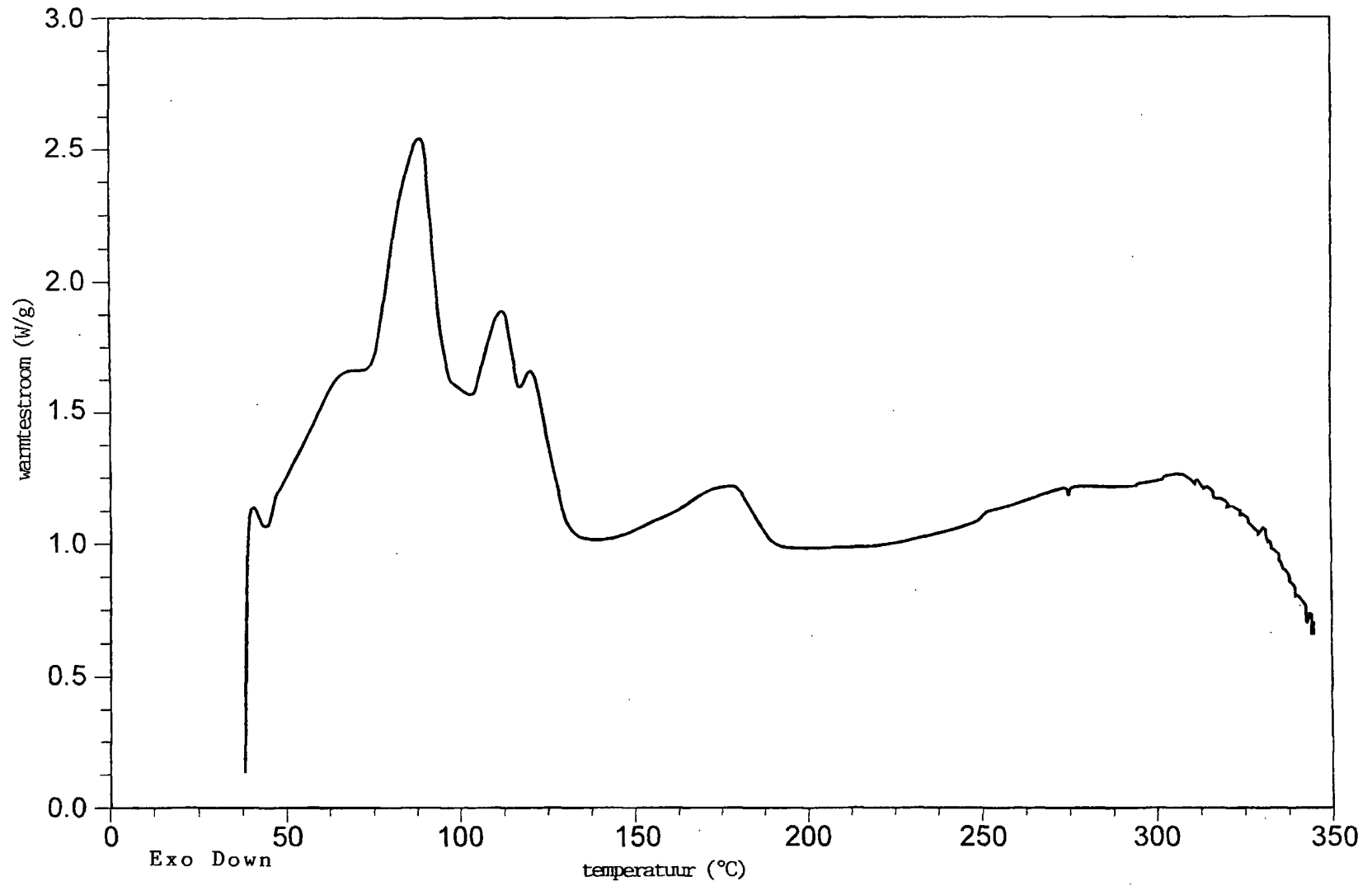


FIG. 11

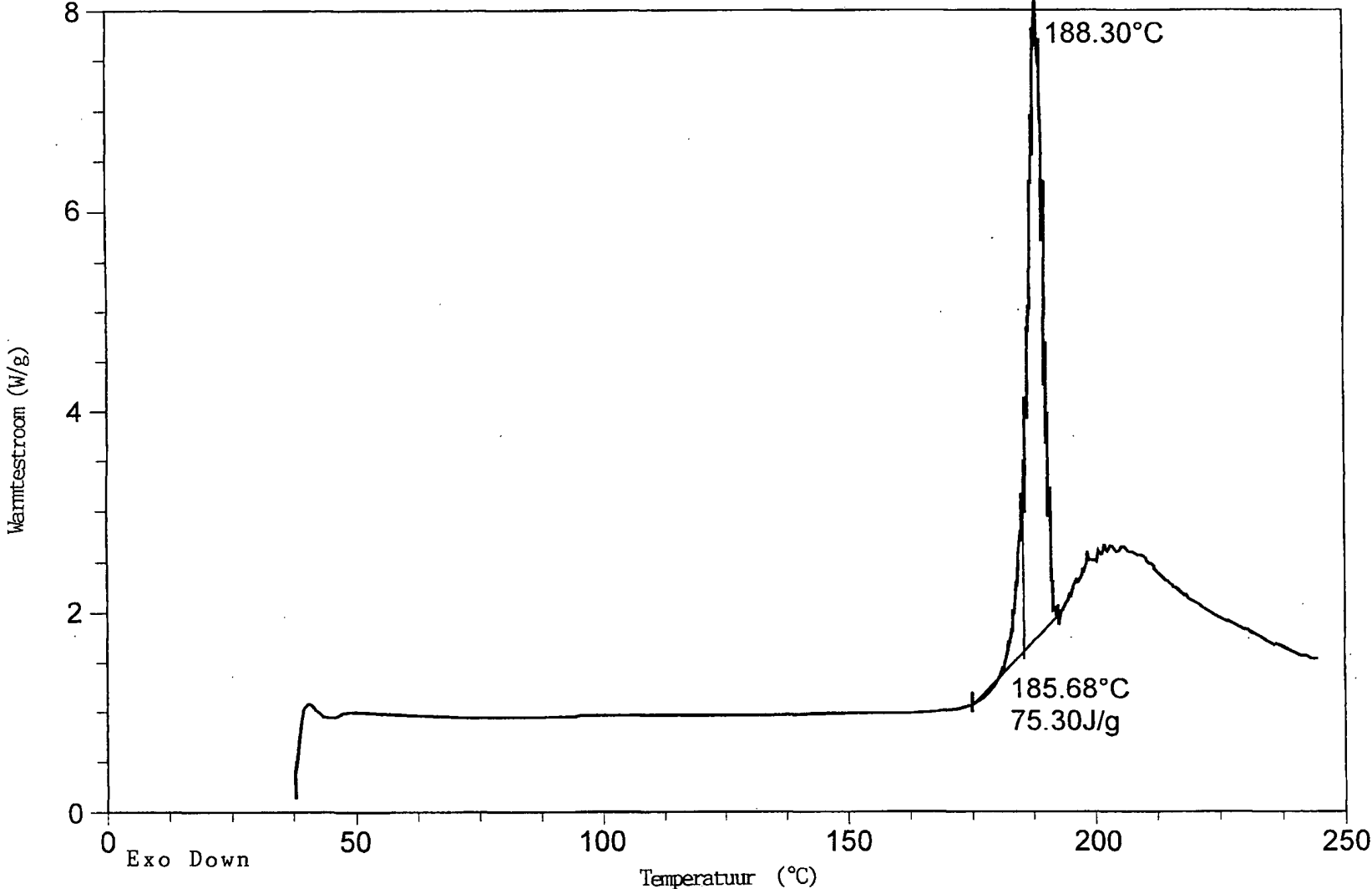


FIG. 12

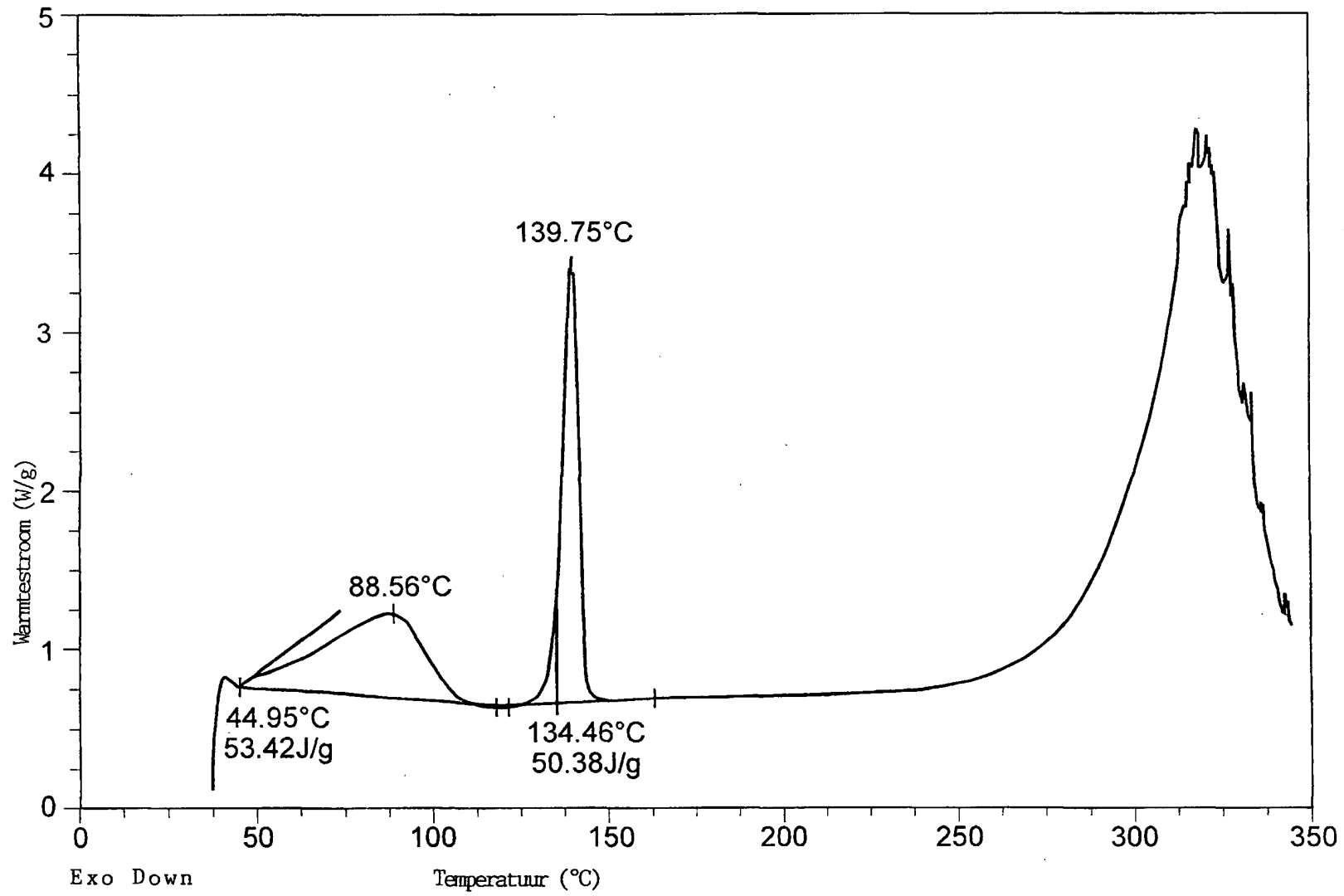


FIG. 13

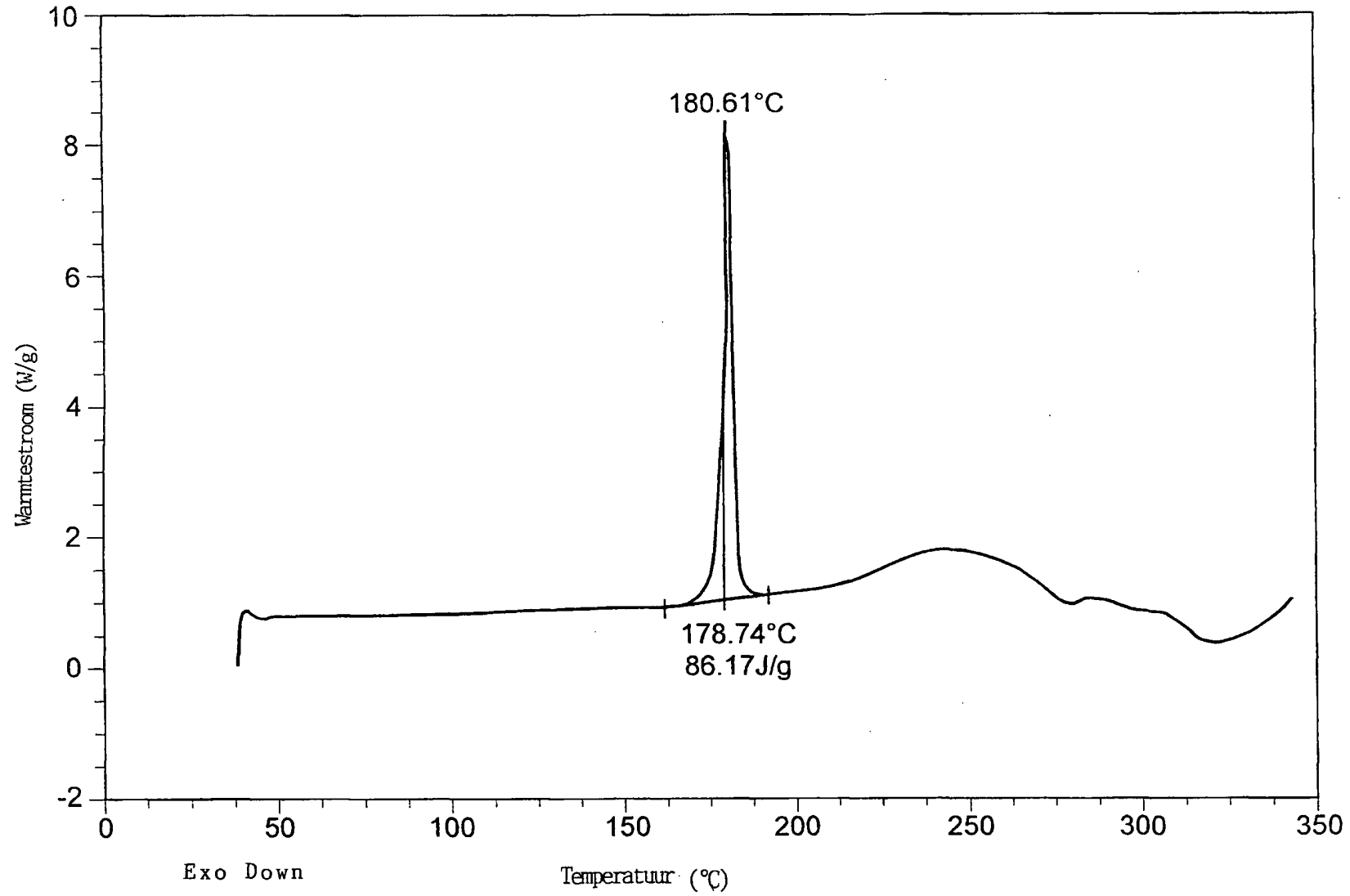


FIG. 14

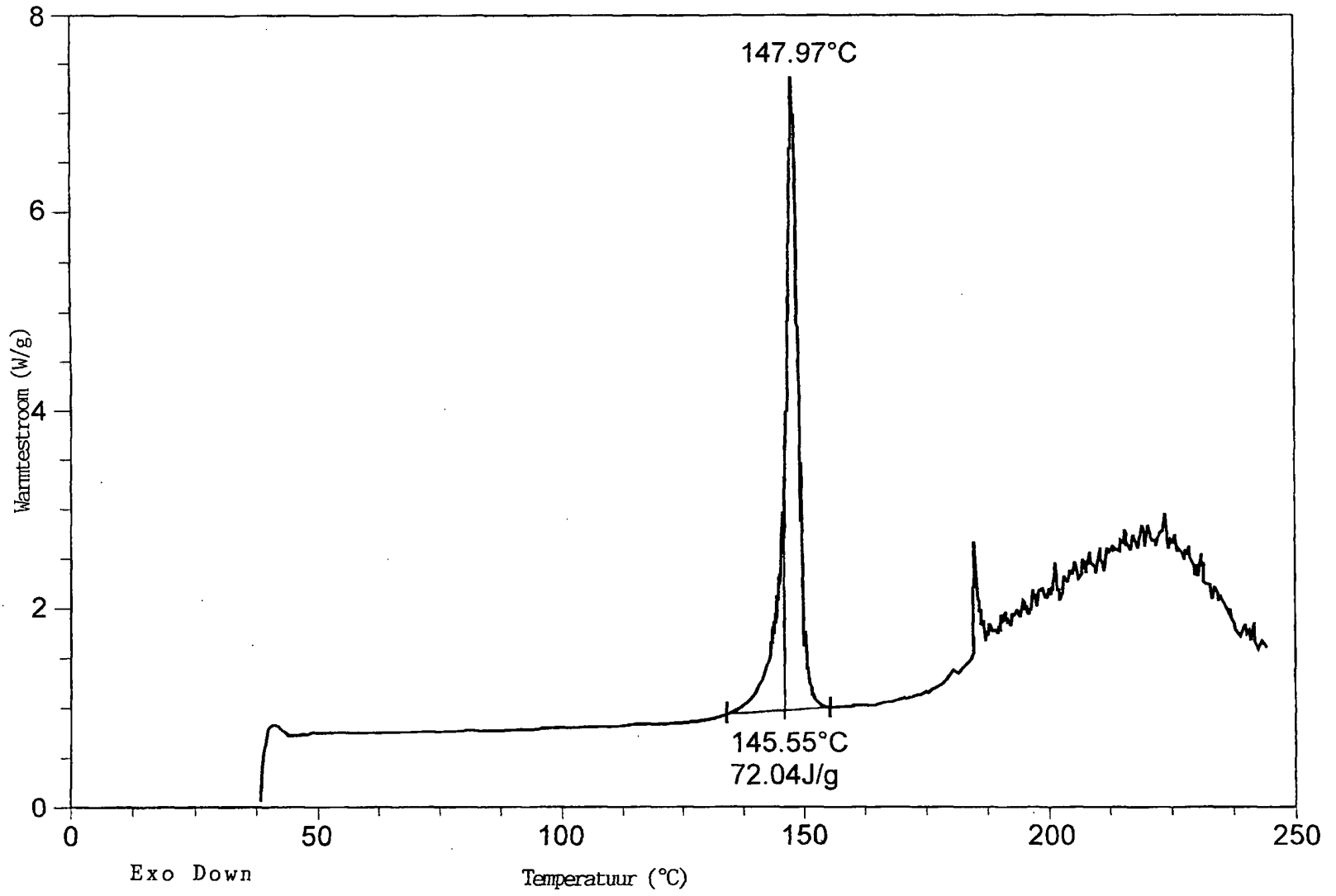


FIG. 15

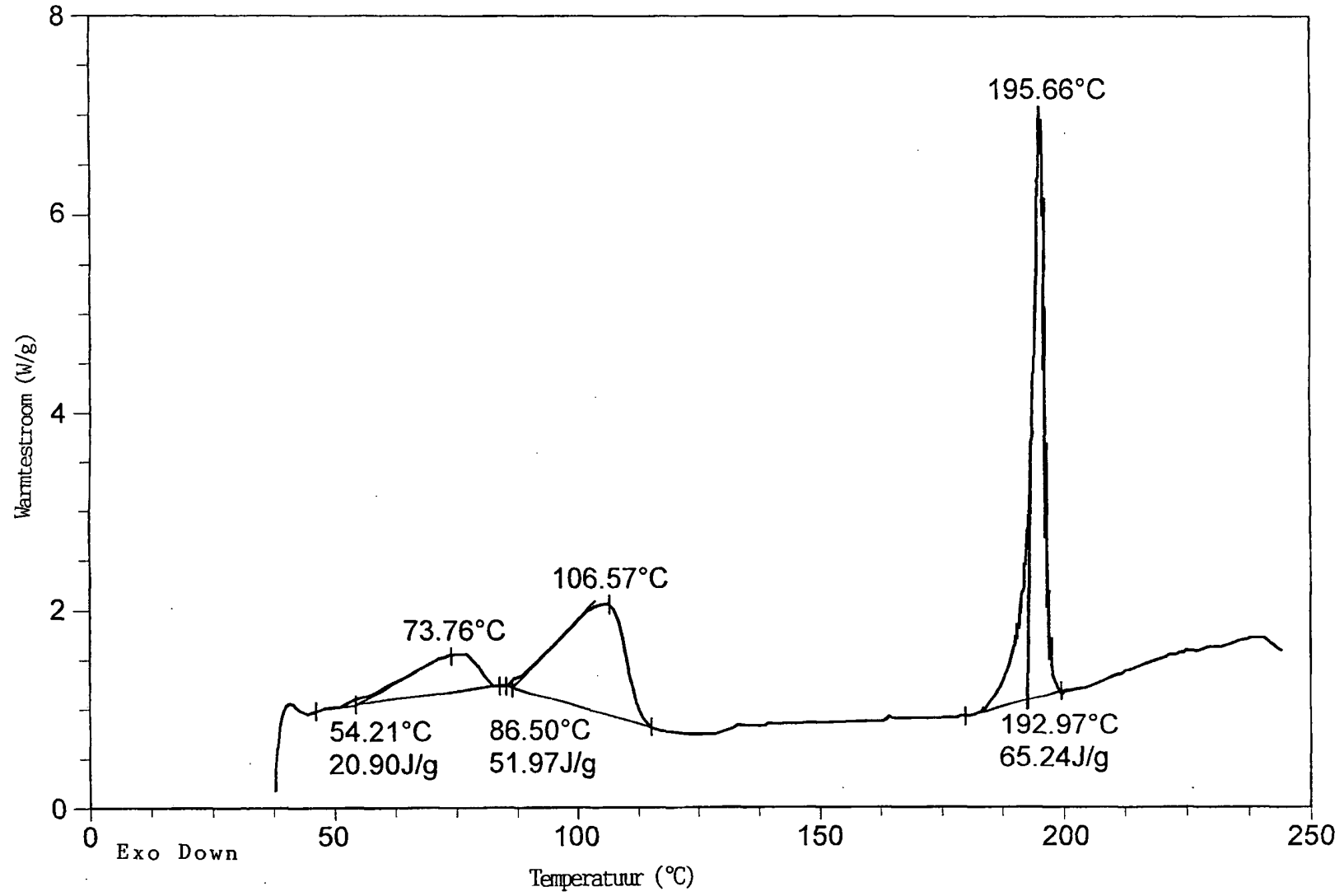


FIG. 16

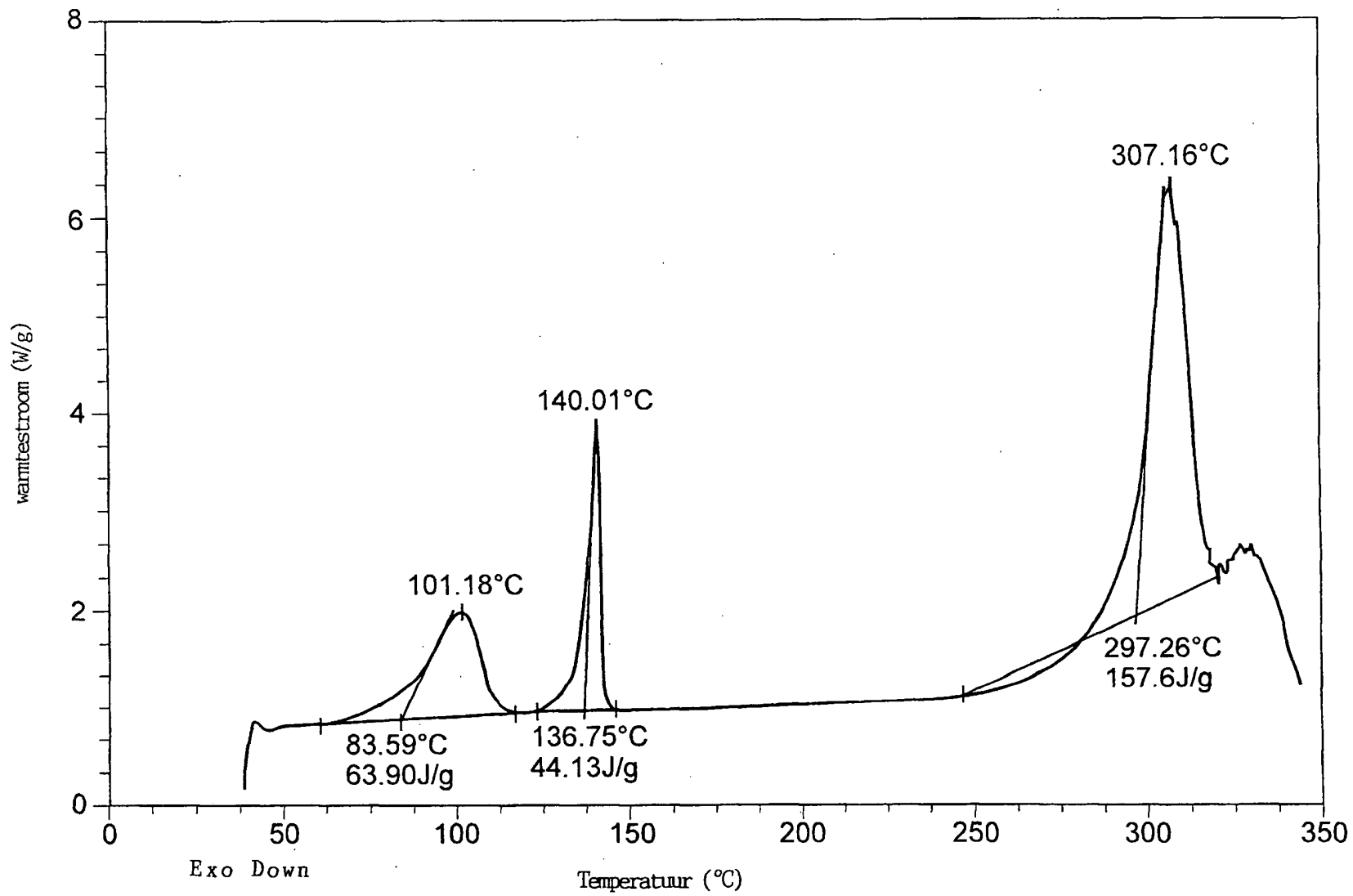
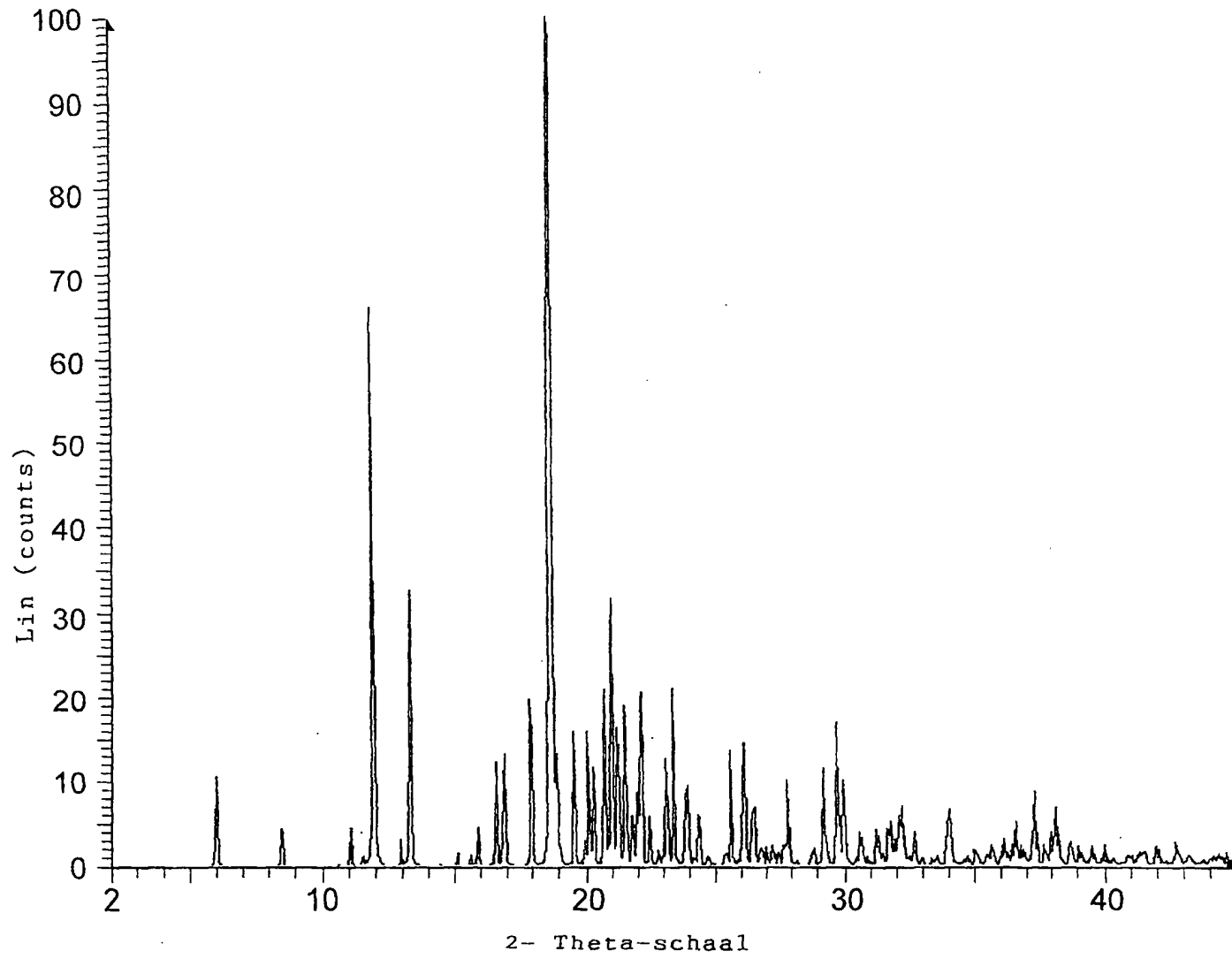


FIG. 17



RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Van belang zijnde literatuur

Categorie ¹	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	International Patent Classification (IPC)
X, Y	WO 03/076408 A2 (ABBOTT LAB) 18 september 2003 * algemene formule (I); pagina 1, regels 24-30; schema 1; conclusies *	1-25,27,30- 32,34,37,45- 51,54-55	A61K31/416 A61K31/5377 4465 A61K31/4462 4025 C07D231/54 265/30
Y	US 3678059 A (CIBA GEIGY CORP) 18 juli 1972 * kolom 1, regels 1-22; kolom 4, regels 40-60; voorbeelden 2&4 *	1-25,27,30- 32,34,37,45- 51,54-55	C07D211/22 207/08 A61P25/00 43/00 A61K31/4523
Y	US 3428634 A (ACRAF AZIENDE CHIM RIUNITE) 18 februari 1969 * algemene formule I; kolom 3, regels 52-53 *	1-25,30-32, 37,45-51	Onderzochte gebieden van de techniek C07D A61K A61P
Y	EP 0135781 A1 (HOECHST ROUSSEL PHARMA) 3 april 1985 * algemene formule 1; voorbeeld 34; conclusies *	1-25,30-32, 37,45-51	Computerbestanden REGISTRY (STN) CAPLUS (STN)
Y	FR 2034495 A1 (ITALFARMACO SPA) 11 december 1970 * algemene formule I; pagina 3, verbinding ITF-632 *	1-25,30-32, 37,45-51	WPI EPODOC PAJ
A	US 2003/0073849 A1 (BRISTOL MYERS SQUIBB CO) 17 april 2003 * samenvatting; conclusies *	1-55	

Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op: 14 juli 2006

Omvang van het onderzoek: volledig

Onderzochte conclusies: Hoewel conclusies 26 t/m 29 medische werkwijzen lijken te betreffen, welke volgens Artikel 7, lid 2 niet worden beschouwd als uitvindingen die vatbaar zijn voor toepassing op het gebied van de nijverheid, is het onderzoek uitgevoerd en gebaseerd op de vermeende effecten van de verbinding/samenstelling.

Niet (volledig) onderzochte conclusies met redenen: ²

Datum waarop het onderzoek werd voltooid: 27 juli 2006

Vooronderzoeker: Dr. Ing. L. Bechger

¹ Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad.

² Op grond van artikel 3:45 j° de artikelen 6:4 en 6:7 van de Algemene wet bestuursrecht, kan aanvrager tegen de niet-eenheidsbeslissing bezwaar maken bij het Bureau voor de Industriële Eigendom, binnen 6 weken na de bekendmaking van deze beslissing.

Categorie van de vermelde literatuur:

- X:** op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- Y:** in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- A:** niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek
- O:** verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek
- P:** literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum
- T:** niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding
- E:** colliderende octrooiaanvraag
- D:** in de aanvraag genoemd
- L:** om andere redenen vermelde literatuur
- &:** lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur

AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR. 1030540

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per 18 oktober 2006

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door Octrooicentrum Nederland gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

In het rapport genoemd octrooi- geschrift		datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publicatie
WO03076408	A	2003-09-18		
US3678059	A	1972-07-18		
US3428634	A	1969-02-18	GB1088973	1967-10-25
EP0135781	AB	1985-04-03	PT79110	1984-09-01
			GR80160	1984-12-19
			DK400284	1985-02-23
			FI843281	1985-02-23
			AU3225084	1985-02-28
			ZA8406485	1985-03-27
			JP60100573	1985-06-04
			HU37139	1985-11-28
			ES8601964	1986-03-01
			ES8603867	1986-05-16
			PH22032	1988-05-13
			NZ209279	1988-05-30
			AU575846B	1988-08-11
			KR8802356B	1988-10-29
			IL72743	1989-01-31
			DE3480091D	1989-11-16
			CA1292232	1991-11-19

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev



In het rapport genoemd octrooi- geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publicatie
FR2034495 AB	1970-12-11	BE744819 A DE2003481 A IT1061791 B	1970-07-01 1970-07-30 1983-04-30
US2003073849 A	2003-04-17	US2004143003 A	2004-07-22

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev

