



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **330835**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 231/56 (2006.01)

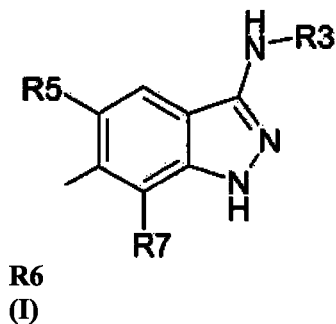
A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20053356	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.09.03 PCT/FR2003/02634
(22)	Inng.dag	2005.07.11	(85)	Videreføringsdag	2005.07.11
(24)	Løpedag	2003.09.03	(30)	Prioritet	2002.12.12, FR, 02 15720 2003.02.04, US, 444630
(41)	Alm.tilgj	2005.07.11			
(45)	Meddelt	2011.07.25			
(73)	Innehaver	Aventis Pharma SA, 20, avenue Raymond Aron, FR-92160 ANTONY CÉDEX, Frankrike Gilles Dutruc-Rosset, 21, avenue du docteur Arnold Netter, FR-75012 PARIS, Frankrike Didier Babin, 22, rue de la Grenouillette, FR-78180 MONTIGNY, Frankrike Frank Halley, 3, rue de la Mare Adam, FR-92310 CHAVILLE, Frankrike Gilles Tiraboschi, 31, rue Albert Thuret, FR-94550 CHEVILLY-LARUE, Frankrike Dominique le Suisse, 11, rue des Fédérés, FR-93100 MONTREUIL, Frankrike Thomas Rooney, 2, place du Champ des Cordes, FR-91400 ORSAY, Frankrike Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	Aminindazolderivater, fremgangsmåte for fremstilling derav, mellomprodukt samt farmasøytisk preparat inneholdende et slikt derivat			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2002022601 A			
(57)	Sammendrag				

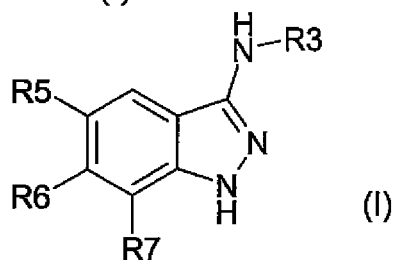
Det beskrives nye aminoindazolderivater med den generelle formel (I) og deres anvendelse for behandling av sykdommer som kan skyldes abnormal kinaseaktivitet.



Foreliggende oppfinnelse vedrører aminindazolderivater, en fremgangsmåte for fremstilling derav, mellomprodukt for fremgangsmåten, samt farmasøytiske preparater inneholdende slike forbindelser.

5

Nærmere bestemt angår foreliggende oppfinnelse anvendelse av forbindelser med formel (I):



eller deres farmasøytisk akseptable salter, som kinaseinhibitorer.

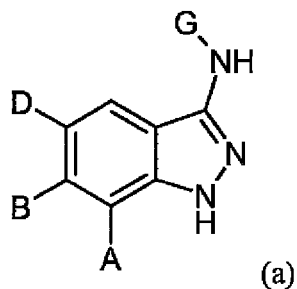
10

Oppfinnelsen angår anvendelsen av derivater av aminoindazol med formel (I) og deres farmasøytisk akseptable salter for fremstilling av farmasøytisk preparater, ment for forebyggelse eller behandling av sykdommer som kan resultere i en anormal kinaseaktivitet, som for eksempel de som er involvert i neurodegenerative sykdommer, Alzheimer's sykdom, Parkinson's sykdom, frontoparietal demens, kortikobasal degenerering, Pick's sykdom, slag, kranie- og spinal skader og perifere neuropatier, fedme, metabolisme sykdommer, type II diabetes, essensiell hypertensjon, aterosklerotiske kardiovaskulære sykdommer, polycystisk ovariesyndrom, syndrom X, immunsvikt og cancer, og videre farmasøytiske preparater inneholdende de nye

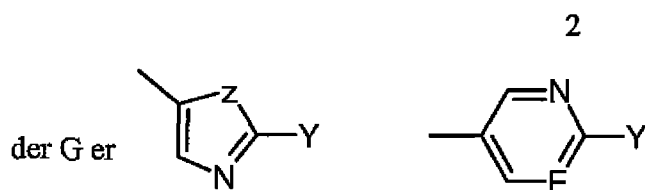
derivater av aminoindazoler og deres farmasøytisk akseptable salter samt de nye derivater av aminoindazoler og deres farmasøytisk akseptable salter .

20

WO 02/074388 beskriver aminoindazolderivater av type (a) aktivatorer av kaliumkanaler



25



Z er NX0, S eller O

5 E er N eller CX1

Y er halogen, X2 eller OX2

X0, X1 og X2 er halogen, alkyl eller et substituert alkyl

10

A, B og D er hydrogen, halogen, eventuelt substitutert alkyl, C(O)pR13, C(O)NR13R14, SO2NR13, R14, S(O)pR15, OR15 eller NR13R14

p er et helt tall fra 0 til 2

15

R13 og R14 er hydrogen, eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert cykloalkyl, eventuelt substituert heteroaryl, eventuelt substituert heterocyklyl, eventuelt substituert heteroalkyl, eventuelt substituert heteroaryl-heteroalkyl, eller eventuelt substituert aryl-heteroalkyl

20

R15 er eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert cykloalkyl, eventuelt substituert heteroaryl, eventuelt substituert heterocyklyl, eventuelt substituert heteroalkyl, eventuelt substituert heteroaryl-heteroalkyl, eller eventuelt substituert aryl-heteroalkyl.

25 Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser med formel (I) der:

R3 er en CONR1R2 radikal, hvor dette radikalet eventuelt er substituert med et piperazin,

R5 er fenyl;

30 R6 og R7 er halogen;

R1 og R2 er uavhengig av hverandre et hydrogen eller et (1-6C)alkyl;

R1 og R2 kan danne en 5- eller en 6 leddet ring;

deres racemater, enantiomerer eller diastereoisomerer og deres blandinger, deres

35 tautomerer og deres farmasøytisk akseptable salter.

I de ovenfor og i de følgende definisjoner inneholder (1-6C) alkylrester 1 til 6 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede; halogenrestene er klor, jodin, fluor eller brom.

Forbindelsene med formel (I) oppviser ett eller flere asymmetriske karbonatomer og kan således foreligge i form av isomerer, racemater, enantiomerer og diastereoisomerer; disse utgjør likeledes en del av oppfinnelsen på samme måte som deres blandinger.

Blant forbindelsene med formel (I) skal særlig nevnes de følgende forbindelser:

10 piperidin-1-karboksytsyre (6,7-difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-yl)amid;

pyrrolidin-1-karboksytsyre (6,7-difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-yl)amid;
deres tautomerer samt deres farmasøytisk akseptable salter.

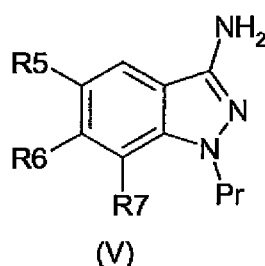
15 Foretrukket ifølge oppfinnelsen er videre forbindelsen 1-(6,7-difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-yl)-3-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]urea.

Oppfinnelsen angår likeledes farmasøytisk preparater som, som aktiv bestanddel inneholder en forbindelse med formel (I) der substituentene har de ovenfor angitte betydningene, deres racemater, enantiomerer eller diastereoisomerer og deres blandinger, deres tautomerer og deres farmasøytisk akseptable salter.

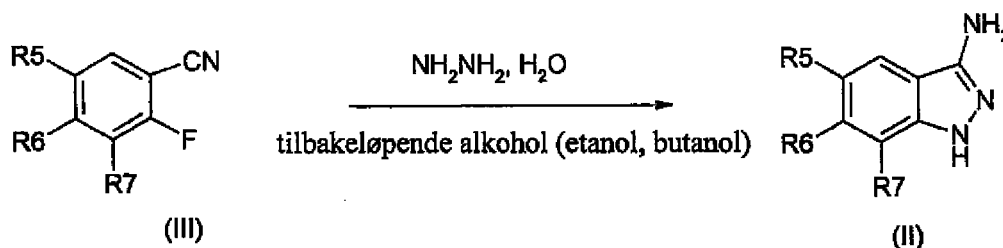
Foreliggende oppfinnelse angår likeledes en forbindelse med formel (I) der substituentene har de ovenfor angitte betydningene for fremstilling av et medikament.

25

Forbindelsene med formel (I) kan oppnås fra de tilsvarende 3-aminoderivater (V) der nitrogenet ved 1 eventuelt er beskyttet med en gruppe Pr. Pr er en trimetylsilyletoksymetyl, tosyl-, mesyl- eller benzylgruppe eller grupper som er kjente for beskyttelse av NH i aromatiske heterocykler som beskrevet hos T.W. Greene, Protective Groups i Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1999)



3-amino 1H-indazolene med formel (II) kan oppnås ved omsetning av et 2-fluorbenzonitril med hydrazinhydrat eller hydroklorid under tilbaketilbake i 2 til 18 timer i en alkohol av typen etanol eller n-butanol i henhold til R.F. Kaltenbach, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9(15), 2259-62 (1999):

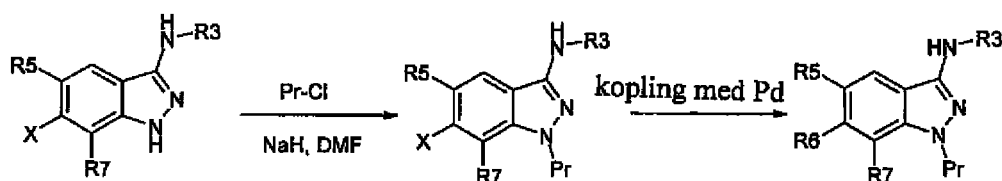


- 5 Forbindelsene der R5 og R6 er halogen, kan oppnås ved reaksjoner som benytter palladiumkjemi: Suzuki (A. Suzuki, Pure Appl. Chem., 63, 419-22 (1991), Stille (J. Stille, Angew. Chem., Int. Ed., 25, 508-24 (1986)), Heck (R. F. Heck, Org. React., 27, 345-90 (1982)), Sonogashira, (K. Sonogashira, Synthesis, 777 (1977)), Buckwald (S.L. Buckwald, Acc. Chem. Re., 31, 805 (1998)), ved å gå ut fra de tilsvarende halogenderivater.

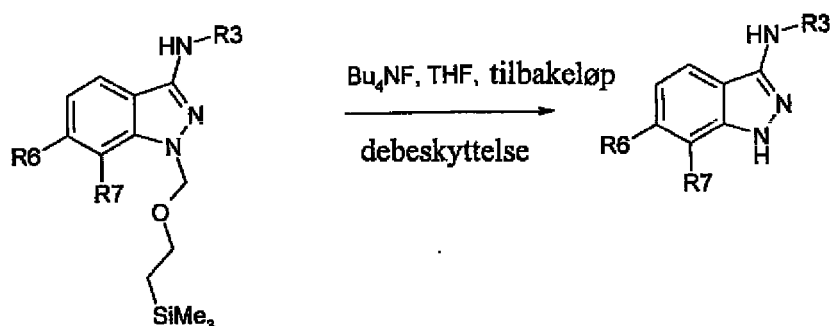
- For dette er det nødvendig å beskytte de reaktive funksjoner. Det er foretrukket å beskytte nitrogen i posisjon 1 med grupper som *tert*-butoksykarbonyl eller
 15 silisiumderivater. Man velger fortrinnsvis en silylert *tert*-butyldimetylsilyl eller triisopropylsilyl gruppe som kan fjernes ved fluoranion eller med eddiksyre og spesielt en gruppe trimetylsilyletoksymetyl som kan spaltes med tetrabutylammoniumfluorid under tilbaketilbake i oppløsningsmidler tetrahydrofuran eller dioksan (J. P. Whitten, J. Org. Chem., 51, 1891 (1986); B. H. Lipshutz, Tetrahedron Lett., 4095 (1986)), eller
 20 med 2N saltsyre i metanol eller etanol under tilbaketilbake.

- Forbindelsene som er beskyttet i 1-posisjon med trimetylsilyletoksymetyl oppnås ved å omsette utgangsforbindelsene med trimetylsilyletoksymetylchlorid i nærvær av natriumhydrid i et oppløsningsmiddel som dimetylformamid ved omgivelsestemperatur
 25 (J. P. Whitten, J. Org. Chem., 51, 1891 (1986); M. P. Edwards, Tetrahedron, 42, 3723 (1986)).

- På samme måte beskyttes nitrogen 1-NH av indazol med grupper som tosyl, karbamat, benzyl eller silylerte derivater. Når man for eksempel vil gjennomføre en kopling med
 30 palladium på et halogenderivat i posisjon 6, må man beskytte nitrogenet i posisjon 1 som vist nedenfor (X = Cl, Br eller I):



Debeskyttelsen gjennomføres i henhold til i og for seg kjente metoder som beskrevet av T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley-Interscience Publication (1999). Hvis for eksempel beskyttelsesgruppen i 1-posisjon er en trimetylsilyl-etoksymetyl, kan den debeskyttes ved omsetning med tetrabutylammoniumfluorid som vist nedenfor:



Forbindelsene med formel (II) er utgangspunktet for å oppnå et stort spektrum av forbindelser som oppnås ved omsetning av den primære aminfunksjon av 3-aminoindazol i alle de klassiske reaksjoner for denne funksjon som: alkylering, acylering, reaksjoner med karbonylderivater fulgt av redusering, sulfonering, transformering til ureaer eller karbamater, arylering (Castro- eller Buchwald-reaksjoner), og så videre.

Ved fremgangsmåten for fremstilling av forbindelser med formel (I), hvor substituentene har de ovenfor angitte betydningene, ifølge oppfinnelsen går man ut fra OCNR_1 og et derivat med formel (I), der R_3 er H, i tetrahydrofuran, og eventuelt konverteres det oppnådde produktet til et farmasøytisk akseptabelt salt.

Forbindelsene med formel (I) isoleres og kan renses ved vanlige metoder som krystallisering, kromatografi eller ekstrahering.

Forbindelsene med formel (I) kan eventuelt transformeres til addisjonssalter med en mineral- eller organisk syre ved omsetning med en slik syre i et organisk

oppløsningsmiddel, for eksempel en alkohol, et keton, en eter eller et klorert oppløsningsmiddel. Disse salter er likeledes en del av oppfinnelsen.

Som eksempler på farmasøytisk akseptable salter kan nevnes de følgende salter:

- 5 benzensulfonat, hydrobromid, hydroklorid, citrat, etansulfonat, fumarat, glukonat, jodat, maleat, isetionat, metansulfonat, metylenbis- β -oksynaftoat, nitrat, oksalat, pamoat, fosfat, salicylat, suksinat, sulfat, tartrat, teofyllineacetat og p-toluensulfonat.

- Forbindelsene med formel (I) er kinaseinhibitorer og er derfor anvendelige for
- 10 forebyggelse og behandling av neurodegenerative sykdommer, Alzheimer's sykdom, Parkinson's sykdom, frontoparietal demens, kortikobasal degenerering, Pick's sykdom, cerebrovaskulære ulykker, kranie- og spinal traumer og perifere neuropatier, fedme, metabolske sykdommer, type II diabetes, essensiell hypertensjon, aterosklerotiske kardiovaskulære sykdommer, polycystisk ovariesyndrom, syndrom X,
 - 15 immunosvikt og cancer.

Deres aktiviteter bestemmes ved å måle inhiberingen av fosforyleringen av tauprotein i kortekssnitt hos voksne rotter.

- 20 Kortekssnitt med en tykkelse på 300 μ m fremstilles fra OFA hannrotter (Iffa-Credo) med en alder på 8-10 uker og som avlives ved dekapitering. De inkuberes i 5 ml DMEM medium inneholdende pyruvat og glukose 4,5 g/l ved 37°C i 40 minutter. Snittene vaskes deretter to ganger med medium, fordeles i mikrorør (50 μ l i 500 μ l medium, med eller uten forbindelse som skal testes) og inkuberes ved 37°C under
- 25 omrøring. To timer senere stanses forsøket ved sentrifugering. Snittene lyseres, sonikeres og sentrifugeres ved 18300 g i 15 minutter ved 4°C. Konsentrasjonen av proteiner i supernatanten bestemmes ved en kommersiell analyse (BCA Protein Assay, Pierce) basert på Lowry's metode.
- 30 Prøvene, denaturert på forhånd i 10 minutter ved 70°C, separeres på vertikal gel 4-12% Bis-tris i nærvær av MOPS-SDS buffer og elektrooverføres på en nitrocellulosemembran. Immunmerkingen gjennomføres med monoklonalt antistoff AD2, som spesifikt gjenkjenner de fosforylerte epitoper Ser396/404 av tauproteinet. De immunoreaktive proteinene visualiseres ved tilsetning av et andre antistoff rettet mot
- 35 muse IgGs og koples til peroksidase og et kjemoluminescent substrat. Autoradiogrammene som oppnås blir deretter kvantifisert ved hjelp av 'GeneTools' programmet fra Syngene (GeneGnome, Ozyme) for å bestemme en IC₅₀ verdi.

Forbindelsene med formel (I) oppviser en meget fordelaktig aktivitet og spesielt har visse forbindelser en IC_{50} verdi under 100 μM .

- 5 De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen.

Analysebetingelsene for produktene ved LC/MS gjennomføres på en Waters Alliance 2695 apparatur for LC delen og en Waters-Micromass Platform II for massedelen.

- 10 **Fremstilling av mellomprodukter:**

6,7-Difluor-1H-indazol-3-amin:

- Til 0,46 cm^3 2,3,4-trifluorbenzonitril i 10 cm^3 i absolutt etanol settes 0,32 cm^3
 15 hydrazinmonohydrat . Det hele oppvarmes til 75°C i 17 timer og deretter tilsettes
 10 cm^3 etylacetat, 5 cm^3 tetrahydrofuran og 5 cm^3 destillert vann. Den organiske fase
 separeres ut etter at fasene har satt seg og vaskes med 10 cm^3 destillert vann og så med
 10 cm^3 av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning. Den organiske fase separeres ut
 etter at fasene har satt seg, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr
 20 tilstand under redusert trykk (2 kPa; 50°C). Den oppnådde rest renses ved kromatografi
 under et argontrykk på 50 kPa, på en silikagelkolonne (partikkelstørrelse 40-60 μm ;
 diameter 1,5 cm), idet det elueres med en cykloheksan/etylacetatblanding
 (volumforhold 50/50). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt forenes og
 inndampes under redusert trykk (2 kPa; 40°C), og etter tørking (90 Pa; 40°C) oppnås
 25 100 mg 6,7-difluor-1H-indazol-3-amin i form av et hvitt faststoff som smelter ved
 183°C.

1H NMR spektrum (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ i ppm) : 5.57 (uoppløst kompleks: 2H);
 6.93 (mt : 1H) ; 7.52 (ddd, $J = 8.5 - 4.5$ og 1 Hz : 1H) ; 12.01 (uoppløst kompleks: 1H).

30

N-(6,7-Difluor-1H-indazol-3-yl)butanamid:

- Til 1 g 6,7-difluor-1H-indazol-3-amin som beskrevet ovenfor i 15 cm^3 pyridin settes
 0,61 cm^3 butyrylchlorid og etter å ha avkjølt til nær 3°C lar man det hele oppvarmes til
 35 omgivelsestemperatur i løpet av 76 timer. Reaksjonsmediet konsentreres under redusert
 trykk (2 kPa; 40°C) og resten tas opp i 25 cm^3 etylacetat og 25 cm^3 vann. Den
 organiske fase vaskes med 25 cm^3 destillert vann og så med 25 cm^3 mettet vandig

natriumkloridoppløsning. Etter tørking over magnesiumsulfat, filtrering og konsentrering under redusert trykk (2 kPa; 40°C), renses den oppnådde rest ved kromatografi under et argontrykk på 50 kPa på en silikagelkolonne (partikkelstørrelse 40-60 µm; diameter 3 cm), idet det elueres med en diklormetan/metanolblanding (volumforhold 98/2). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt forenes og inndampes under redusert trykk (2 kPa; 40°C), og etter tørking (90 Pa; 40°C), oppnås 596 mg N-(6,7-difluor-1H-indazol-3-yl)butanamid i form av et hvitt faststoff som smelter ved 191°C.

¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm) : 0.97 (t, J = 7.5 Hz : 3H); 1.67 (mt : 2H) ; 2.40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7.10 (mt : 1H) ; 7.63 (bred dd, J = 9 og 4.5 Hz : 1H) ; 10.47 (bredt uoppløst kompleks: 1H) ; 13.35 (bred uoppløst kompleks: 1H).

N-[6,7-Difluor-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl]butanamid

Til 1,65 g natriumhydrid ved 60% i olje i 50 cm³ dimetylformamid A settes dråpevis en oppløsning av 1,1 g N-(6,7-difluor-1H-indazol-3-yl)butanamid, fremstilt ovenfor i 180 cm³ dimetylformamid, i løpet av 3 timer. Reaksjonsmediet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk og tas opp i 250 cm³ etylacetat og 200 cm³ vann, hvorefter den organiske faser separeres ut etter sedimentering av fasene, vaskes med 150 cm³ vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2 kPa; 50°C). Råproduktet renses ved kromatografi under et argontrykk på 50 kPa, på en silikagelkolonne (partikkelstørrelse 40-60 µm; diameter 6 cm), idet det elueres med cykloheksan/etylacetat (volumforhold 80/20). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt forenes og inndampes under redusert trykk (2 kPa; 50°C) og man oppnår 7,3 g N-[6,7-difluor-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl]butanamid i form av en gul olje.

¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm) : - 0.09 (s : 9H) ; 0.82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0.96 (t, J = 7.5 Hz : 3H) ; 1.67 (mt : 2H) ; 2.41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3.56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5.66 (s : 2H) ; 7.22 (ddd, J = 11 - 9 og 7 Hz : 1H) ; 7.69 (bred dd, J = 9 og 4.5 Hz : 1H) ; 10.60 (uoppløst kompleks : 1H).

Massespektrum : M = 369

N-[5-Bromo-6,7-difluor-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamid

Til 1 g N-[6,7-difluor-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl]butanamid som beskrevet ovenfor i 30 cm³ klorform settes 0,87 cm³ pyridin og deretter tilsettes 0,56 cm³ brom og det hele oppvarmes til tilbaketilbake over natten. Til reaksjonsmediet settes 50 cm³ diklormetan og 50 cm³ av en 10% vandig natriumtiosulfatoppløsning.

Etter 10 minutters omrøring blir det uoppløselige materialet fjernet ved filtrering på en glassfritte og den organiske fase vaskes med 50 cm³ vann og 50 cm³ mettet vandig natriumkloridoppløsning. Den organiske fase separeres ut ved sedimentering av fasene, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2 kPa; 45°C). Råproduktet, 1,1 g, renses ved kromatografi under et argontrykk på 50 kPa, på en silikagelkolonne (partikkelstørrelse 40-60 µm; diameter 3 cm), idet det elueres med cykloheksan/etylacetatblanding (volumforhold 90/10). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt forenes og inndampes under redusert trykk (2 kPa; 50°C). Etter tørking (90 Pa; 45°C), oppnås 230 mg N-[5-bromo-6,7-difluor-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl]butanamid i form av en fargeløs olje.

¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm) : - 0.08 (s : 9H) ; 0.82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0.96 (t, J = 7.5 Hz : 3H) ; 1.67 (mt : 2H) ; 2.42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3.55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5.66 (s : 2H) ; 8.08 (dd, J = 6 og 2 Hz : 1H) ; 10.72 (uoppløst kompleks : 1H). Massespektrum: M = 447

N-[6,7-Difluor-5-fenyl-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamid

Til 1,15 g N-[5-brom-6,7-difluor-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl]butanamid fremstilt ovenfor i 150 cm³ dioksan settes 469 mg fenylboronsyre, 760 mg natriumkarbonat i 30 cm³ vann og 379 mg tetrakis(trifenylfosfin)palladium hvoretter det hele oppvarmes til tilbaketilbake i 4 timer. Reaksjonsmediet fortynnes med 100 cm³ etylacetat og 75 cm³ vann og man filtrer på en glassfritte med celitt. Den organiske fase separeres ut etter sedimentering av fasene, vaskes med 75 cm³ vann og med 75 cm³ mettet natriumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2 kPa; 50°C) for å gi 2 g urent produkt som utgjør en sort olje. Den rå oljen som oppnås renses ved kromatografi under et argontrykk på 50 kPa, på en silikagelkolonne (partikkelstørrelse 40-60 µm; diameter 3,5 cm), idet det elueres med cykloheksan/etylacetatblanding (volumforhold 85/15). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt forenes, inndampes under redusert trykk (2 kPa; 50°C) og tørkes ved 90 Pa og 45°C og gir 1,1 g N-[6,7-difluor-5-fenyl-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl]butanamid i form av en gul olje.

- ¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm) : - 0.05 (s : 9H) ; 0.84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0.95 (t, J = 7.5 Hz : 3H) ; 1.66 (mt : 2H) ; 2.43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3.59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5.69 (s : 2H) ; from 7.40 til 7.65 (mt : 5H) ; 7.82 (bred d, J = 7 Hz : 1H) ;
 5 10.64 (uopløst kompleks : 1H).
 Massespektrum: M = 445

N-[6,7-Difluor-5-fenyl-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-amin

- 10 Til 1,6 g N-[6,7-difluor-5-fenyl-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamid som beskrevet ovenfor i 50 cm³ dimetylformamid settes 1,1 cm³ etanolamin og så 1,50 g kaliumkarbonat og det hele oppvarmes til tilbakeløp i 1 uke.
 Reaksjonsmediet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk og tas opp i 150 cm³ etylacetat og 75 cm³ vann. Den organiske fase separeres ut etter sedimentering av fasene
 15 og vaskes suksessivt med to ganger 75 cm³ vann og 50 cm³ saltvannsoppløsning. Den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtereres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2 kPa; 50°C). Den oppnådde, urene olje renses ved kromatografi under et argontrykk på 50 kPa, på en silikagelkolonne (partikkelstørrelse 40-60 µm; diameter 4 cm), idet det elueres med cykloheksan/etylacetatblanding (volumforhold
 20 80/20). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt forenes og inndampes under redusert trykk (2 kPa; 50°C). Etter tørking (90 Pa; 45°C), oppnås 0,32 g 6,7-difluor-5-fenyl-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-amin.

6,7-Difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-amin:

- 25 Til 661 mg 6,7-difluor-5-fenyl-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-amin i 15 ml metanol settes 1,1 ml 2N HCl. Reaksjonsblandingen bringes under mikrobølger i 3 minutter ved 140°C. Etter hydrolyse med en mettet oppløsning av KH₂PO₄ og ekstrahering med metylenklorid, avdampes oppløsningsmidlene og resten
 30 kromatograferes på silika (metylenklorid/etylacetat) og man oppnår 314 mg 6,7-difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-amin.

Eksempel 1 : Piperidin-1-karboksytsyre (6,7-difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-yl)-amid

35 **Trinn 1**

Til 387,8 mg av forbindelsen (6,7-difluor-5-fenyl-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-

indazol-3-amin i 8 ml metylenklorid settes suksessivt 131 µl pyridin og 154 µl etylklorformat. Etter 75 minutter er reaksjonen avsluttet. Etter hydrolyse, ekstrahering og fordamping oppnås 840 mg etyl (6,7-difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-yl)karbaminsyreetyler i uren form.

5

Trinn 2

Til 161 mg etyl (6,7-difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-yl)karbaminsyreetyler i uren form, i 2,5 ml trifluortoluen, settes 184 mg piperidin og man gjennomfører reaksjonen under mikrobølger i 20 minutter ved 200°C. Etter rensing ved preparativ LC/MS (acetonitril/pH 9 buffer), oppnås 80 mg piperidin-1-karboksylysyre (6,7-difluor-5-fenyl-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl)amid.

10

Trinn 3

15

80 mg piperidin-1-karboksylysyre (6,7-difluor-5-fenyl-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl)amid i 2,5 ml metanol behandles med 0,82 ml 2N HCl i 1 time under tilbakelep. Etter fordamping og rensing ved preparativ LC/MS (acetonitril/pH 9 buffer), oppnås 11 mg piperidin-1-karboksylysyre (6,7-difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-yl)amid.

20

Massespektrum: retensjonstid 3.99; 357 = $[M+H]^+$

1H NMR spektrum (300 MHz, (DMSO- d_6 , δ i ppm) : 1.50 (m, 4H) ; 1.58 (m, 2H) ; 3.45 (m, 4H) ; 7.42 (m, 1H) ; 7.51 (m, 5H) ; 9.16 (s, 1H) ; 13.20 (bs, 1H)

25

Eksempel 2 : Pyrrolidin-1-karboksylysyre (6,7-difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-yl)-amid

Trinn 1

Til 161 mg etyl (6,7-difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-yl)karbaminsyreetyler i 2,5 ml trifluortoluen settes 154 mg pyrrolidin og man gjennomfører reaksjonen under mikrobølger i 20 minutter ved 200°C. Rensingen gjennomføres på en silisiumkolonne og det oppnås 75 mg pyrrolidin-1-karboksylysyre (6,7-difluor-5-fenyl-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl)amid.

35

Trinn 2

75 mg pyrrolidin-1-karboksytsyre (6,7-difluor-5-fenyl-1-[[2-(trimetylsilyl)-
 5 etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl)amid i 3 ml metanol behandles med 0,82 ml 2N HCl i 1
 time under tilbakeløp. Etter fordamping og rensning ved preparativ LC/MS
 (acetonitril/pH 9 buffer), oppnås 36 mg pyrrolidin-1-karboksytsyre (6,7-difluor-5-fenyl-
 1H-indazol-3-yl)amid.

10 Massespektrum : retensjonstid 3,72 minutter; $343 = [M+H]^+$
 ^1H NMR spektrum (300 MHz, (DMSO- d_6 , δ i ppm) : 1.86 (m, 4H) ; 3.40 (m, 4H) ;
 7.42 (m, 1H) ; from 7.45 to 7.54 (m, 4H) ; 7.63 (bd, $J = 7$ Hz, 1H) ; 8.84 (s, 1H) ; 13.20
 (bs, 1H)

15 De farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen består av en forbindelse med formel (I)
 eller et salt av en slik forbindelse, i ren tilstand eller i form av et preparat. Preparatene
 ifølge oppfinnelsen kan anvendes sammen med et hvilket som helst annet farmasøytisk
 kompatibelt produkt, inert eller fysiologisk aktivt. Medikamentene ifølge oppfinnelsen
 kan benyttes oralt, parenteralt, rektalt eller topisk.

20

Som faste preparater for oral administrering kan man benytte tabletter, piller, pulvere
 (gelatinkapsler eller poser) eller granuler. I disse preparater er den aktive bestanddel
 ifølge oppfinnelsen blandet med en eller flere inerte fortynningsmidler som stivelse,
 cellulose, sakkarose, laktose eller silisumdioksid, under argon. Disse preparater kan
 25 likeledes omfatte andre stoffer enn fortynningsmidlene, for eksempel ett eller flere
 smøremidler som magnesiumstearat eller talkum, et fargestoff, en omhylling (drageer)
 eller en ferniss.

Som flytende preparater for oral administrering kan man benytte farmasøytisk
 30 akseptable oppløsninger, suspensjoner, emulsjoner, siruper og eliksirer inneholdende
 inerte dilutenter som vann, etanol, glyserol, vegetabilske oljer eller parafinolje.
 Preparatene kan omfatte stoffer andre enn fortynningsmidlene, for eksempel
 fuktemidler, smaksstoffer, fortykkere, aromatiserende stoffer eller stabilisatorer.

35 Sterile preparater for parenteral administrering kan fortrinnsvis være vandige eller ikke-
 vandige oppløsninger, suspensjoner eller emulsjoner. Som oppløsningsmiddel eller
 bærer kan man benytte vann, propylenglykol, en polyetylenglykol, vegetabilske oljer og

særlig olivenolje, organiske, injiserbare estere som etyloljeat eller andre organiske, hensiktsmessige oppløsningsmidler. Preparatene kan likeledes inneholde adjuvanter og særlig fuktemidler, isotoniserende midler, emulgatorer, dispergeringsmidler og stabilisatorer.

5

Steriliseringen kan skje på flere måter, for eksempel ved aseptisk filtrering, ved å innarbeide steriliserende midler, ved bestråling eller ved oppvarming. De kan likeledes fremstilles i form av faste, sterile preparater som kan oppløses på brukstidspunktet i sterilt vann eller et annet injiserbart, sterilt medium.

10

Forbindelsene for rektal administrering er suppositorier eller rektalkapsler som, i tillegg til den aktive bestanddel, inneholder eksipienter som kan være kakaosmør, semisyntetiske glyserider eller polyetylglykoler.

15

Preparater for topisk administrering kan for eksempel være kremer, losjoner, øyendråper, munnvasker, nesedråper eller aerosoler.

20

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen, aminoindazoler med formel (I) og deres farmasøytisk akseptable salter, kan anvendes for fremstilling av farmasøytisk preparater ment for forebyggelse og behandling av sykdommer som kan resultere i en anormal aktivitet av kinase, som for eksempel de som er involvert i neurodegenerative sykdommer, Alzheimer's sykdom, Parkinson's sykdom, frontoparietal demens, kortikobasal degenerering, Pick's sykdom, cerebrovaskulære ulykker, kranie- og spinal traumer og perifere neuropatier, fedme, metaboliske sykdommer, type II diabetes, essensiell hypertensjon, aterosklerotiske kardiovaskulære sykdommer, polycystisk ovariesyndrom, syndrom X, immunsvikt og cancer.

25

Som abnormal kinaseaktivitet kan nevnes for eksempel den til PI3K, Akt eller GSK3beta, CDK'en og lignende.

30

På det human terapeutiske området er forbindelsene ifølge oppfinnelsen spesielt brukbare for behandling og forebyggelse av neurodegenerative sykdommer, Alzheimer's sykdom, Parkinson's sykdom, frontoparietal demens, kortikobasal degenerering, Pick's sykdom, cerebrovaskulære ulykker, kranie- og spinal traumer og perifere neuropatier, fedme, metaboliske sykdommer, type II diabetes, essensiell hypertensjon, aterosklerotiske kardiovaskulære sykdommer, polycystisk ovariesyndrom, syndrom X, immunsvikt og cancer.

35

Dosene avhenger av den tilsiktede effekt, behandlingens varighet og den benyttede administreringsvei og ligger generelt mellom 5 mg og 1000 mg ad oral vei for en voksen person i enhetsdoser fra 1 mg til 250 mg aktiv bestanddel.

- 5 Rent generelt bestemmer legen den egnede dosering som funksjon av alder, vekt og andre faktorer hos individet som behandles.

De følgende eksempler skal illustrere preparater ifølge oppfinnelsen:

10 **EKSEMPEL A**

På vanlig måte fremstilles gelpiller, dosert til 50 mg aktiv bestanddel, og med følgende sammensetning:

15	- Forbindelse med formel (I)	50 mg
	- Cellulose	18 mg
	- Laktose	55 mg
	- Kolloidal silisiumdioksid	1 mg
	- Natriumkarboksymetylstivelse	10 mg
20	- Talkum	10 mg
	- Magnesiumstearat	1 mg

EKSEMPEL B

- 25 På vanlig måte fremstilles tabletter, dosert i 50 mg aktiv bestanddel, med følgende sammensetning:

	- Forbindelse med formel (I)	50 mg
	- Laktose	104 mg
30	- Cellulose	40 mg
	- Polyvidon	10 mg
	- Natriumkarboksymetylstivelse	22 mg
	- Talkum	10 mg
	- Magnesiumstearat	2 mg
35	- Kolloidal silisiumdioksid	2 mg
	- Hydroksymetylcellulose: glyserin : titaniumdioksyd (72/3,5/24,5) q.s.p. 1 hudtablett på	245 mg

EKSEMPEL C

Man fremstiller en injiserbar oppløsning inneholdende 10 mg aktiv bestanddel og med følgende sammensetning:

5		- Forbindelse med formel (I)	10 mg
		- Benzosyre	80 mg
		- Benzylalkohol	0.06 ml
		- Natriumbenzoat	80 mg
10		- 95% etanol.....	0.4 ml
		- Natriumhydroksid	24 mg
		- Propylenglykol	1.6 ml
		- Vann	q.s. for 4 ml

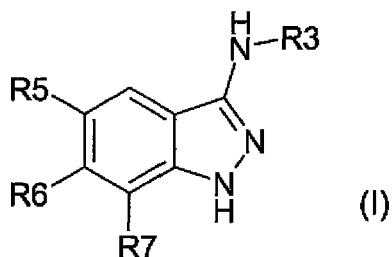
- 15 Foreliggende oppfinnelse kan anvendes i forbindelse med en fremgangsmåte for forebyggelse og behandling av sykdommer der en fosforylering av tau-proteinet er implisert, ved administrering av en forbindelse med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d a t:

5



R3 er en CONR1R2 radikal, hvor dette radikalet eventuelt er substitueret med et
piperazin,

10 R5 er fenyl;

R6 og R7 er halogen;

R1 og R2 er uafhængig af hverandre et hydrogen eller et (1-6C)alkyl;

R1 og R2 kan danne en 5- eller en 6 leddet ring;

15 deres racemater, enantiomerer eller diastereoisomerer og deres blandinger, deres
tautomerer og deres farmasøytisk akseptable salter.

2.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

20 den er valgt blandt:

piperidin-1-karboksylsyre (6,7-difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-yl)amid,

pyrrolidin-1-karboksylsyre (6,7-difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-yl)amid

25

deres tautomerer samt deres farmasøytisk akseptable salter .

3.

Forbindelsen 1-(6,7-Difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-yl)-3-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)
30 propyl]urea.

4.

Forbindelsen i følge et hvilket som helst av kravene 1-3, for fremstilling av et medikament.

5 5.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det i et farmasøytisk akseptabelt medium inneholder en forbindelse definert i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 3.

10 6.

Medikament ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det omfatter minst en forbindelse som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 3 for terapeutisk anvendelse ved behandling av sykdommer der det er observert en fosforylering av tau proteinet.

15

7.

Medikament ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det omfatter minst en forbindelse som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 3 for terapeutisk anvendelse ved behandling av neurodegenerative sykdommer, cerebrovaskulære ulykker, kranie- eller spinalskader og perifere neuropatier, fedme, metabolske sykdommer, type II diabetes, essensiell hypertensjon, aterosklerotiske kardiovaskulære sykdommer, polycystisk ovariesyndrom, syndrom X, immundefekt og cancer.

25 8.

Medikament ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den neurodegenerative sykdom er Alzheimer's sykdom, Parkinson's sykdom, frontoparietal demens, kortikobasal degenerering eller Pick's sykdom.

30 9.

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (I) som angitt i krav 1 k a r a k t e r i s e r t v e d a t man går ut fra OCNR1 og et derivat med formel (I), der R3 er H, i tetrahydrofuran, og eventuelt konvertere det oppnådde produktet til et farmasøytisk akseptabelt salt.

35

10.

Mellomprodukt, k a r a k t e r i s e r t v e d at det er:

5 6,7-difluor-1H-indazol-3-amin

N-(6,7-difluor-1H-indazol-3-yl)butanamid:

N-[6,7-difluor-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl]butanamid

10

N-[5-bromo-6,7-difluor-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl]butanamid

N-[6,7-difluor-5-fenyl-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-yl]butanamid

15 6,7-difluor-5-fenyl-1-[[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl]-1H-indazol-3-amin

6,7-difluor-5-fenyl-1H-indazol-3-amin.