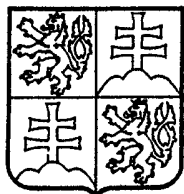


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 02776-91.U

(13) A3

5(51) C 07 D 401/04
//A 61 K 31/435

(22) 09.09.91

(32) 10.09.90

(31) 90/579751

(33) US

(40) 15.04.92

(71) HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, Somerville , New Jersey, US

(72) Effland Richard Charles, Bridgewater, New Jersey, US
Klein Joseph Thomas, Bridgewater, New Jersey, US

(54) 3-/1H-Indazol-3-yl/-4-pyridinaminy, způsob a
meziprodukty pro jejich přípravu a jejich použití
jako léčiv

(57) Vynález se týká
4-/1H-indazol-3-yl/-4-pyridinaminů obecného
vzorce I, kde R_1 znamená vodík, nižší alkyl,
arylalkyl nebo atyl, R_2 znamená vodík, nižší
alkyl nebo arylalkyl, R_3 znamená vodík, nižší
alkyl nebo aryl, a X znamená vodík, halogen,
nitro nebo amino, nebo jejich farmaceuticky
přijatelných adičních solí a tam, kde to přichází
v úvahu, geometrických a optických isomeru a
jejich racemických směsí. Sloučeniny podle
vynálezu jsou vhodné jako analgetika a jako
topikální protizánětlivá činidla pro léčení
různých dermatoz. Vynález se dále týká
meziproduktů vzorce II, kde R_1 , R_2 a R_3 mají výše
uvedený význam, které mají také analgetickou
účinnost, jakož i způsobu přípravy sloučenin obou
vzorců.

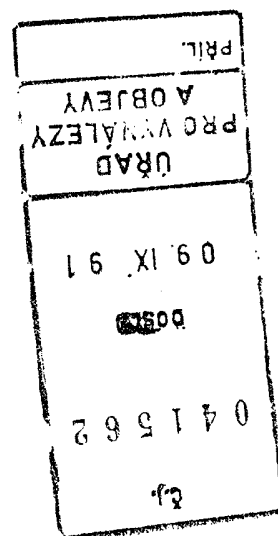
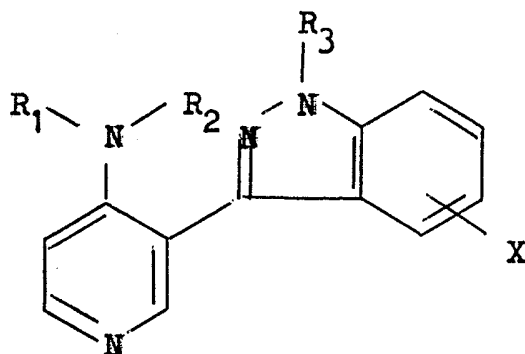
3-/1H-Indazol-3-yl/-4-pyridinaminy, způsob a meziprodukty
pro jejich přípravu a jejich použití jako léčiv

Oblast vynálezu

Předložený vynález se týká 3-/1H-indazol-3-yl/-4-pyridinaminů, způsobu a meziproduktů pro jejich přípravu a jejich použití jako léčiv.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká 3-/1H-indazol-3-yl/-4-pyridinaminů obecného vzorce I



kde R_1 znamená vodík, nižší alkyl, arylalkyl nebo acyl,

R_2 znamená vodík, nižší alkyl nebo arylalkyl,

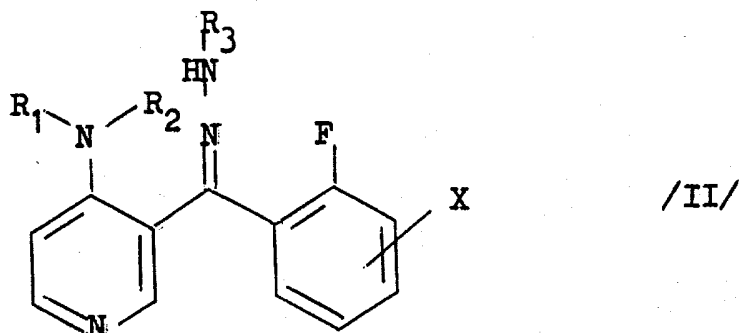
R_3 znamená vodík, nižší alkyl nebo aryl a

X znamená vodík, halogen, nitro nebo amino,

nebo jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí a tam, kde je to možné, jejich geometrických a optických isomerů a jejich racemických směsí. Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné jako analgetika a jako topická protizánětlivá činidla pro léčení různých dermatoz, zahrnujících například, exogenní dermatitidy /např. sluneční spáleniny, fotoalergické dermatitidy, urtikárie, kontaktní dermatitidy, alergické dermatitidy/, endogenní dermatitidy /např. atopickou dermatitidu, seborrheickou dermatitidu, nummulární dermatitidu/, dermatitidy neznámé etiologie /např. generalizované exfoliativní dermatitidy/,

a jiné kožní choroby se zánětlivou složkou /např. lupénku/.

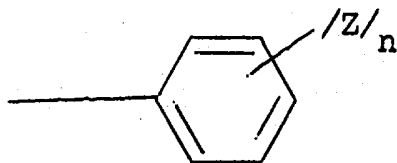
Do rozsahu předloženého vynálezu spadají i sloučeniny obecného vzorce II, kde R_1 , R_2 a X mají výše definovaný význam, které jsou použitelné jako analgetika a také jako přímé prekurzory sloučenin obecného vzorce I.



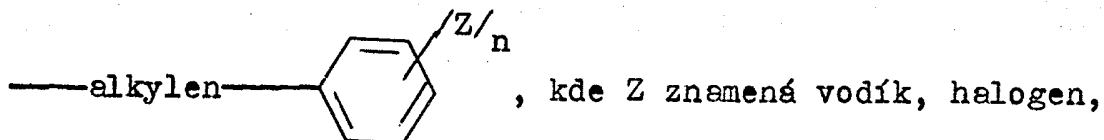
V popise a připojených nárocích uvedené chemické vzorce nebo názvy zahrnují všechny stereo, optické a geometrické isomery a jejich racemické směsi v případech, kdy tyto isomery existují.

Pokud není uvedeno jinak, následující definice jsou použitelné v přiloženém popise a připojených nárocích.

Výraz "nižší alkyl" se týká přímého nebo rozvětveného uhlovodíkového řetězce, který má 1 až 6 atomů uhlíku, a který neobsahuje žádné nenasycení, jako je např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 2-butyl, neopentyl, n-hexyl atd.; výraz "arylalkyl" zahrnuje jednovazný substituent, který obsahuje fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou, definovanou obecným vzorcem





kde Z má dále definovaný význam a n je celé číslo od 1 do 3,
připojenou přes alkylenovou skupinu, mající volnou vazbu z
atomu uhlíku alkylenové skupiny, obecného vzorce



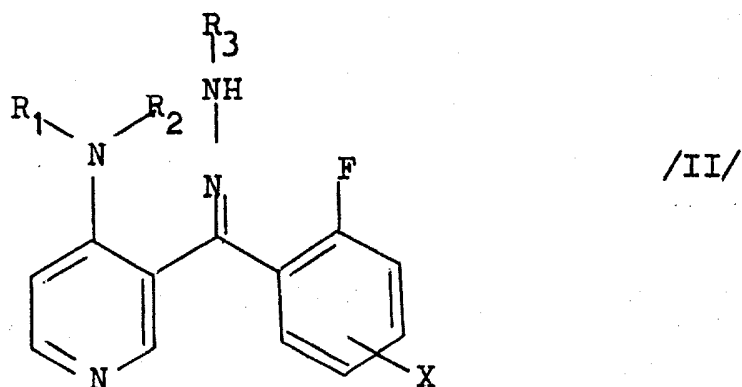
nižší alkyl, nižší alkoxy, trifluormethyl, nitro a amino;
výraz "alkylen" se týká dvojvazného zbytku, odvozeného od
rozvětvené nebo nerozvětvené alkylové skupiny, který má
valenční vazby na dvou terminálních atomech uhlíku této
skupiny, např. m ethylenu /-CH₂-/, ethylenu /CH₂CH₂- /,
propylenu /-CH₂CH₂CH₂-/, isopropylenu /CH₃CHCH₂-/, atd.;

výraz "acyl" se týká substituentu obecného vzorce např.

nižší alkyl—— nebo aryl——, kde arylem je popří-
padě substituovaná fenylová skupiny definovaná výše, např.
acetylu, formylu, benzoylu atd., a výraz "halogen" se týká
skupiny halogenů, která zahrnuje fluor, chlor, brom a jod.

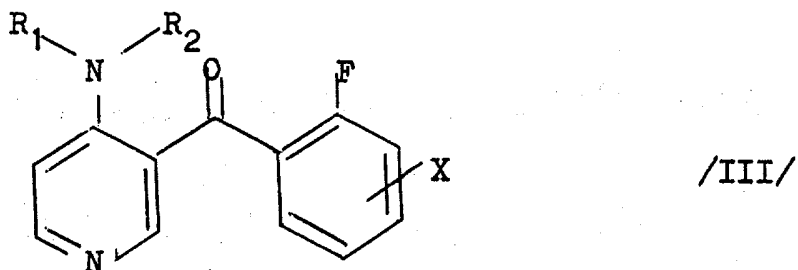
Sloučeniny podle vynálezu se připraví následujícím způ-
sobem. Substituenty R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam a X
je vodík, halogen nebo nitro.

Hydrazon obecného vzorce II



se cyklizuje za přítomnosti báze za vzniku sloučeniny obecného vzorce I. Reakce se typicky provádí za přítomnosti silné báse jako je uhličitan draselný, uhličitan sodný atd. ve vhodném rozpouštědle jako je dimethylformamid, při teplotě od asi 0 do 160 °C po dobu 1 až 24 hodin.

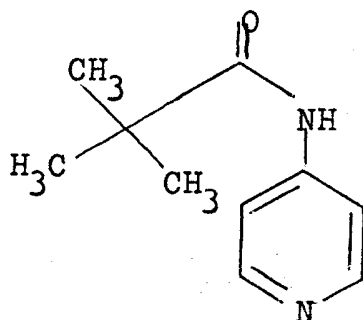
Sloučenina obecného vzorce II se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce III



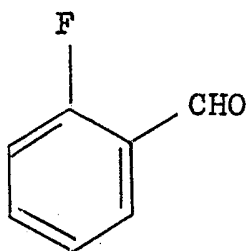
s hydrazinem. Reakce se typicky provádí v nižším alkanolu jako rozpouštědle, jako je ethanol, butanol atd. při teplotě od asi 60 do 120 °C po 1 až 24 hodin.

Výchozí keton může být připraven následujícím způsobem.

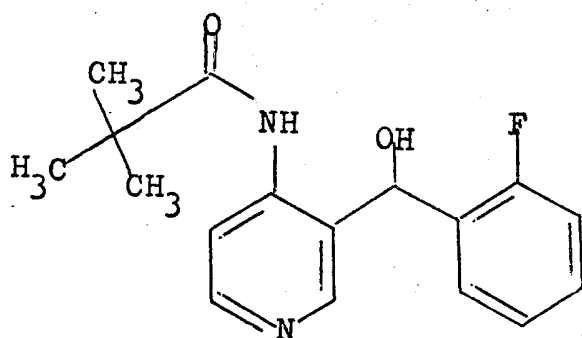
2,2-Dimethyl-N-/4-pyridyl/propanamid obecného vzorce



se nechá reagovať s n-butyllithiém a výsledný dianion se nechá reagovať s ortho-fluorbenzaldehydem obecného vzorce

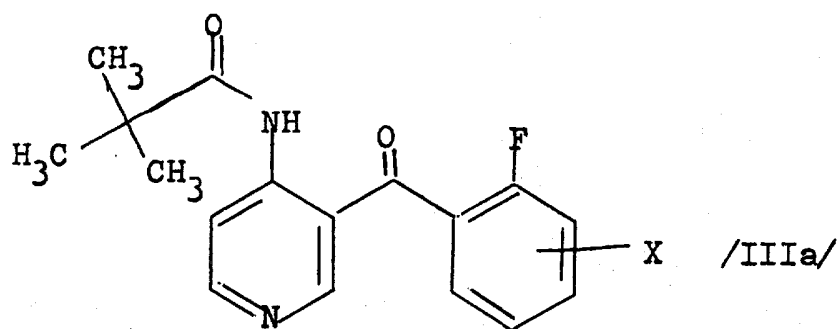


za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



/IV/

Sloučenina vzorce IV se oxiduje za vzniku sloučeniny vzorce IIIa



Reakce se typicky provádí působením pyridiniumdichromátu a vhodného rozpouštědla jako je dimethylformamid nebo halogenovaný uhlovodík při teplotě od asi 0 do 150 °C. Propanamid se připraví způsobem popsáným Turnerem, *J.Org.Chem.*, **48**, 3401-3408 /1983/.

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné jako analgetická činidla. Tato použitelnost je demonstrována zkouškou svíjení se na myších, vyvolaného fenyl-para-chinonem, která je standardní zkouškou pro analgetika /*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **95**, 729 /1957//. Analgetický účinek sloučenin podle vynálezu, vyjádřený jako % inhibice svíjení, je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1

Inhibice sloučeninou	dávka /mg/kg tě- lesné hmotn., s.c./	% svíjení
maleát [4-/2,2-dimethylpropion- amido/-3-pyridinyl]-2-fluorfenyl- methanonhydrazon	20	60
dihydrochlorid /4-amino-3-pyridinyl/- 2-fluorfenylmethanonhydrazon	20	74
propoxyfen /standard/	3,9	50

Analgetické úlevy bolesti je dosaženo, jestliže jsou sloučeniny podle vynálezu podávány subjektu, vyžadujícímu takové ošetření v účinné orální, parenterální nebo intravenozní dávce od 0,1 do 25 mg/kg tělesné hmotnosti za den, zejména účinné množství je asi 5 mg/kg tělesné hmotnosti na den. Pro každý jednotlivý subjekt bude specifický dávkový režim upraven podle individuální potřeby a podle hodnocení osoby, která uvedenou sloučeninu podává nebo dohlíží na její podávání. Uvedené dávky jsou pouze příklady dávek a v žádném případě neomezují rozsah nebo praktické užití vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také použitelné jako topická protizánětlivá činidla pro léčení různých dermatoz, které byly popsány výše.

Dermatologická aktivita sloučenin podle vynálezu byla zjišťována následujícím způsobem.

TPA-indukovaný edém ucha /TPAEE/

Účelem této studie bylo stanovit schopnost topikálně aplikované sloučeniny, zabránit ušnímu edému, vyvolanému topikální aplikací TPA /phorbol 12-myristát acetát/. Samice myši Swiss Webster byly topikálně ošetřeny TPA /10 μ g/ucho/ na pravém uchu a vehikulem na uchu levém. Testovaná sloučenina /10 μ g/ucho/ byla aplikována na obě uši. Po pěti hodinách byla zvířata usmrcena a z každého ucha byl vyříznut vzorek /4 mm/. Rozdíl ve hmotnostech pravého a levého ucha pro každé zvíře byl stanoven pro vyjádření účinnosti. /Standard: hydrokortizon ED₅₀ = 47 μ g/ucho/. Viz Young J.M. a spol., J.Invest.Dermatol., 80 /1983/, str. 48-52.

Dermatologická účinnost některých sloučeniny podle vynálezu je uvedena dále v tabulce 2.

Tabulka 2

<u>Sloučenina</u>	<u>TPAEE /10 ug/ucho/</u>
N-[3-1H-Indazol-3-yl]-4-pyridyl-2,2-dimethylpropanamid	-31 %

Účinná množství sloučenin podle předloženého vynálezu mohou být podána subjektu jakýmkoliv způsobem, například orálně jako kapsle nebo tablety, parenterálně ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí a v některých případech intravenózně ve formě sterilních roztoků. Sloučeniny podle předloženého vynálezu, i když jsou účinné samotné, mohou být formulovány a podávány ve formě svých farmaceuticky přijatelných edičních solí za účelem stability, vhodné krystalizace, zvýšení rozpustnosti a podobně.

Výhodné farmaceuticky přijatelné ediční sole zahrnují sole anorganických kyselin jako kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, dusičné, fosforečné a chloristé, jakož i organických kyselin jako kyseliny vinné, citronové, octové, jantarové, maleinové, fumarové a šťavelové.

Účinné sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být podávány orálně, například s inertním ředidlem nebo s požitelným nosičem. Mohou být uzavřeny v želatinových kapslích nebo slisovány do tablet. Pro účel orálního terapeutického podání mohou být sloučeniny inkorporovány do excipientů a použity ve formě tablet, trochejí, kapslí, elixírů, suspenzí, sirupů, oplátek, žvýkacích gum a podobně. Tyto přípravky by měly obsahovat alespoň 0,5 % účinné sloučeniny, ale tento obsah se může měnit v závislosti na jednotlivých formách a může obvykle být mezi 4 % a asi 75 % hmotnosti jednotky. Množství sloučeniny přítomné v takovém přípravku má být takové, aby bylo dosaženo vhodné dávky. Výhodné kompozice a přípravky podle

vynálezu se připraví tak, že orální dávková jednotková forma obsahuje mezi 1,0 až 300 mg účinné sloučeniny.

Tablety, pilulky, kapsle, trocheje a podobně mohou také obsahovat následující ingredience: pojivo jako je mikrokryсталická celuloza, traganťová guma nebo želatina; přísadu jako je škrob nebo laktoza, dezintegrační činidlo jako je kyselina alginová, PrimogelTM, kukuřičný škrob a podobně; lubrikant jako je stearát hořečnatý nebo Sterotex^R; kluzné činidlo jako je koloidní oxid křemičitý; a sladidlo jako je sacharóza nebo sacharin nebo ochucovací činidlo jako je pepermint, methylsalicylát, nebo pomarančová příchůť. Jestliže je dávkovou jednotkou kapsle, může obsahovat, navíc k výše uvedeným materiálům kapalný nosič jako je mastný olej. Jiné dávkové jednotkové formy mohou obsahovat další různé materiály, které modifikují fyzickou formu dávkové jednotky, například povlaky. Tablety nebo pilulky mohou být potaženy cukrem, šelakem nebo jinými enterickými potahovacími činidly. Sirup může obsahovat, navíc k aktivním sloučeninám, sacharózu jako sladidlo a určité ochranné látky, barviva a ochucovadla. Materiály použité při přípravě těchto různých kompozic by měly být farmaceuticky čisté a použité v netoxických množstvích.

Pro účel parenterálního terapeutického podání, aktivní sloučeniny podle vynálezu mohou být inkorporovány do roztoku nebo suspenze. Tyto přípravky by měly obsahovat alespoň 0,1 % výše uvedené sloučeniny, ale tento obsah se může měnit mezi 0,5 a asi 30 % jejich hmotnosti. Množství účinné sloučeniny v takových přípravcích je takové, že se získá vhodná dávka. Výhodné kompozice a přípravky podle předloženého vynálezu se připraví tak, že parenterální dávková jednotka obsahuje mezi 0,5 a 100 mg účinné sloučeniny.

Roztoky nebo suspenze mohou také obsahovat následující komponenty: sterilní ředidlo jako je voda pro injekce, sali-

nický roztok, vázané oleje, polyethylenglykoly, glycerin, propylenglykol nebo jiná syntetická rozpouštědla, antibakteriální činidla jako je benzylalkohol nebo methylparabeny, antioxidanty jako je kyselina askorbová nebo hydrogensířičitan sodný, chelatační činidla jako je kyselina ethylendiamintetraoctová, pufrý jako jsou acetáty, citráty nebo fosfáty a činidla pro úpravu tonicity jako je chlorid sodný nebo dextroza. Parenterální přípravek může být uzavřen v ampulích, stříkačkách pro jedno použití nebo ve nádobkách s násobnou dávkou, vyrobených ze skla nebo plastické hmoty.

Příklady sloučenin podle vynálezu zahrnují:

3-/1-methyl-1H-indazol-3-yl/-4-pyridinamin,
3-/1-fenyl-1H-indazol-3-yl/-4-pyridinamin,
3-/1-methyl-1H-indazol-3-yl/-N-methyl-4-pyridinamin,
3-/1-methyl-1H-indazol-3-yl/_N-fenylmethyl-4-pyridinamin,
3-/5-nitro-1H-indazol-3-yl/-4-pyridinamin,
3-/5-amino-1H-indazol-3-yl/-4-pyridinamin a
3-/6-fluor-1H-indazol-3-yl/-4-pyridinamin.

Následující příklady slouží k ilustraci vynálezu a nejsou v žádném případě míněny tak, aby předložený vynález omezovaly.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Maleát $\left[4\text{-}/2,3\text{-dimethylpropionamido}/\text{-}3\text{-pyridyl}\right]\text{-}2\text{-fluorfenylmethanonhydrazonu}$

Roztok $\left[4\text{-}/2,2\text{-dimethylpropionamido}/\text{-}3\text{-pyridyl}\right]\text{-}2\text{-fluorfenylmethanonu}$ /9,8 g/ a monohydrátu hydrezinu /3,3 g/ ve 100 ml ethanolu se míchá při refluxu pět hodin, ochladí, míchá se směsí led-voda a extrahuje se ethylacetátem-etherem. Sušená organická vrstva se zfiltruje a odpaří. Zbytek se eluuje přes oxid křemičitý s dichlormethanem a pak 15 % ethylacetá-

tu v dichlormethanu rychlou sloupcovou chromatografií a pak se trituruje se směsí hexan-ether, získá se 7 g [4-/2,2-dimethylpropionamido/-3-pyridyl]-2-fluorfenylmethanon-hydrazonu, jako pevné látky, tající při 78 až 82 °C. Čtyři gramy se převedou na maleátovou sůl ve směsi methanol-ether a pak se tato rekrystaluje ze směsi methanol-ether, získá se 2,3 g krystalů, t.t. 161 až 162 °C /rozkl./.

Analýza:

Pro $C_{21}H_{23}FN_4O_5$: vypočteno 58,59 % C 5,39 % H 13,02 % N
nalezeno 58,17 % C 5,35 % H 12,93 % N

Příklad 2

Dihydrochlorid /4-amino-3-pyridyl/-2-fluorfenylmethanon-hydrazonu

Roztok [4-/2,2-dimethylpropionamido/-3-pyridyl]-2-fluorfenylmethanon-hydrazonu /6 g/ v 60 ml methanolu a 25 ml 20% vodného hydroxidu sodného se míchá při teplotě refluxu čtyři hodiny, ochladí, míchá s vodou a extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou a suší. Po odfiltrování se rozpouštědla odstraní a získá se 4,5 g oleje. Tento olej se eluuje přes oxid křemičitý 10% methanolem v dichlormethanu rychlou sloupcovou chromatografií, získá se 3,5 g oleje. Tento olej se převede na dihydrochloridovou sůl v methanolu a odpaří se. Zbytek se rekrystaluje ze směsi methanol-ether, získá se 2,4 g krystalů o t.t. 201-203 °C /rozkl./. Pevná látka se rekrystaluje z 10% methanolu v acetonitrilu, získá se 2,1 g dihydrochloridu /4-amino-3-pyridyl/-2-fluorfenylmethanon-hydrazonu, 202 až 203 °C /rozkl./.

Analýza:

Pro $C_{12}H_{13}Cl_2FN_4$: vypočteno 47,54 % C, 4,32 % H 18,48 % N
nalezeno 47,78 % C, 4,32 % H 18,60 % N.

Příklad 3

N- \square 3-/1H-indazol-3-yl/-4-pyridyl]-2,2-dimethylpropanamid

Roztok \square 4-/2,2-dimethylpropionamido/-3-pyridyl]-2-fluorfenylmethanon-hydrazonu /7 g/ v 60 ml dimethylformamidu, obsahujícím mletý uhlíčitý draselný /8 g/ se ohřeje na 145 až 150 °C. Po třech hodinách se směs ochladí, rozmíchá s vodožu a extrahuje se ethylacetátem. Sušená / bezvodým síranem hořečnatým/ organická vrstva se odfiltruje a odpařením se získá 7,5 g oleje. Olej se spojí s 3,5 g produktu, získaného v předchozím pokuse a eluuje se přes oxid křemičitý 20% ethylacetátem v dichlormethanu rychlou sloupcovou chromatografií, získá se 2,6 g pevné látky, tající při 218 až 220 °C. Tato pevná látka se rekrystaluje z acetonitrilu, získá se 2,2 g N- \square 3-/1H-indazol-3-yl/-4-pyridyl]-2,2-dimethylpropanamidu, t.t. 232 až 233 °C.

Analýza:

Pro C₁₇H₁₈N₄O: vypočteno 69,36 % C 6,16 % H 19,04 % N
nalezeno 69,45 % C 6,12 % H 19,10 % N.

Příklad 4

3-/1H-Indazol-3-yl/-4-pyridinamin

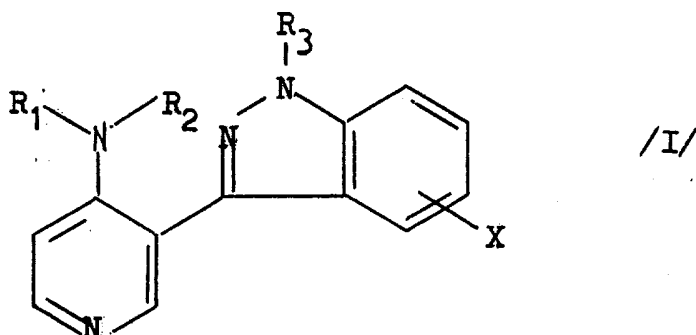
Roztok N- \square 3-/1H-indazol-3-yl/-4-pyridyl]-2,2-dimethylpropanamidu /3,6 g/ v 70 ml ethanolu a 70 ml 20% vodného hydroxidu sodného se míchá při refluxu šest hodin a pak se ochladí, rozmíchá se s vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a nasyčeným chloridem sodným a pak se suší /bezvodým síranem hořečnatým/, zfiltruje a odpaří, získá se 3 g pevné látky. Tato pevná látka se eluuje přes oxid křemičitý 10% methanolem v dichlormethanu rychlou sloupcovou chromatografií, získá se 2,2 g pevné látky, t.t. 234 až 236 °C. Tato pevná látka se rekrystaluje z methanolu, získá se 1,7 g 3-/1H-indazol-3-yl/-4-pyridinaminu, t.t. 237 až 239 °C.

Analýza:

Pro $C_{12}H_{10}N_4$: vypočteno 68,55 % C 4,79 % H 26,66 % N
nalezeno 68,32 % C 4,90 % H 26,47 % N.

P A T E N T O V Ě N Ā R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



kde

R_1 znamená vodík, nižší alkyl, arylalkyl nebo acyl,

R_2 znamená vodík, nižší alkyl nebo arylalkyl,

R_3 znamená vodík, nižší alkyl nebo aryl,

X znamená vodík, halogen, nitro nebo amino,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole, a popřípadě jejich geometrické a optické isomery a jejich racemické směsi.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R_1 znamená vodík nebo acyl a R_2 a R_3 znamenají vodík.

3. Sloučenina podle nároku 2, kterou je N-[3-/1H-indazol-3-yl/-4-pyridyl/-2,2-dimethylpropanamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná kyselá adiční sůl.

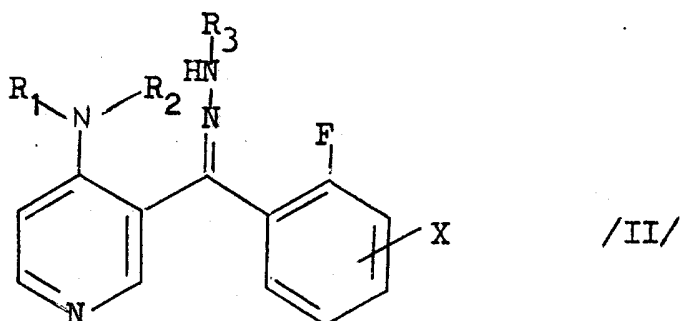
4. Sloučenina podle nároku 2, kterou je 3-/1H-indazol-3-yl/-4-pyridinamin.

Pril.	URAD PRO VYKALEZY A OBJEVY	09. IX. 91	041562	č.j.
-------	----------------------------------	------------	--------	------

5. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

6. Použití sloučeniny podle nároku 1 pro přípravu léčiva, majícího analgetickou a/nebo dermatologickou účinnost.

7. Sloučeniny obecného vzorce II



kde

R_1 znamená vodík, nižší alkyl, arylalkyl nebo acyl,

R_2 znamená vodík, nižší alkyl nebo arylalkyl,

X je vodík, halogen, nitro nebo amino,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole a případné geometrické a optické isomery a jejich racemické směsi.

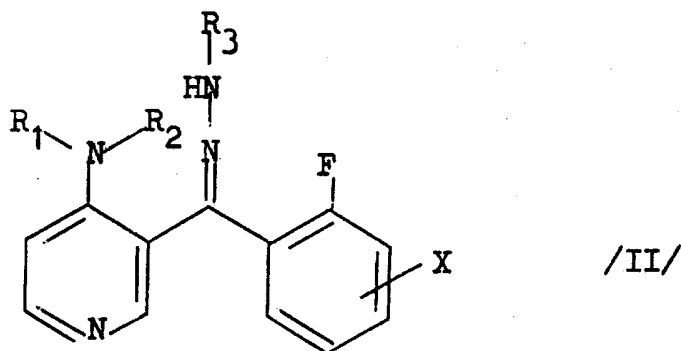
8. Sloučenina podle nároku 8, kde R_1 je acyl nebo vodík a R_2 a R_3 jsou vodík.

9. Sloučenina podle nároku 11, kterou je \lbrack 4-/2,2-dimethylpropionamido/-3-pyridyl \rbrack -2-fluorfenylmethanon-hydrason nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

10. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 7 a její farmaceuticky přijatelný nosič.

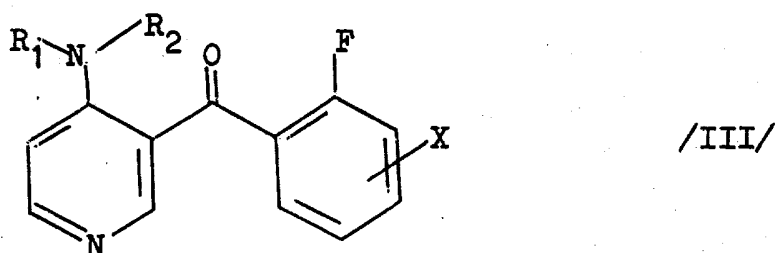
11. Použití sloučeniny podle nároku 7 pro přípravu léčiv, majících analgetickou účinnost.

12. Způsob přípravy sloučenin definovaných v nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R_1 , R_2 , R_3 a X mají výše definovaný význam, s báží ve vhodném rozpouštědle.

13. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 7, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III



kde R_1 , R_2 a X mají výše uvedený význam, s hydrazinem.