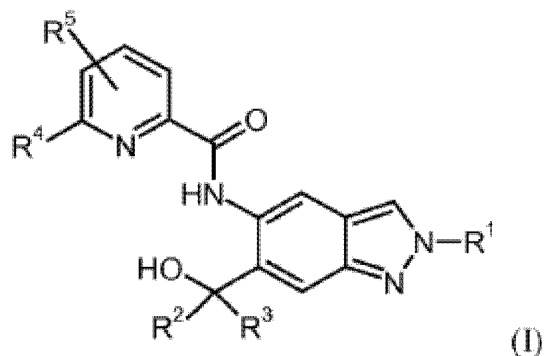


## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41011 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4439; A61P 17/00; C07D 401/12; A61P 35/00; A61P 9/00; A61P 29/00**
- (43) Date de publication : **31.08.2020**
- 
- (21) N° Dépôt : **41011**
- (22) Date de Dépôt : **25.11.2015**
- (30) Données de Priorité : **26.11.2014 EP 14195032**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/077596 25.11.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15800828.4
- (71) Demandeur(s) : **Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178 13353 Berlin (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **BOTHE, Ulrich ; BÖMER, Ulf ; NUBBEMEYER, Reinhard ; STEGMANN, Christian ; SIEBENEICHER, Holger ; SCHMIDT, Nicole ; GÜNTHER, Judith ; STEUBER, Holger ; LANGE, Martin ; SUTTER, Andreas ; RAUSCH, Alexandra ; HAUFF, Peter ; FRIEDRICH, Christian**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- 
- (54) Titre : **INDAZOLES SUBSTITUÉS, PROCÉDÉ DE LEUR PRÉPARATION, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, ET LEUR UTILISATION POUR LA PRÉPARATION DES MÉDICAMENTS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux indazoles substitués, un procédé pour leur préparation, leur utilisation seuls ou en combinaison pour le traitement et/ou la prophylaxie de maladies ainsi que leur utilisation pour la production de médicaments destinés au traitement et/ou à la prophylaxie de maladies, en particulier pour le traitement et/ou la prophylaxie de l'endométriose ainsi que des douleurs associée à l'endométriose et d'autres symptômes associés à l'endométriose tels que la dysménorrhée, la dyspareunie, la dysurie et la dyschésie, les lymphomes, la polyarthrite rhumatoïde, les spondylarthropathies (en particulier la spondylarthrite psoriasique et la spondylarthrite ankylosante), le lupus érythémateux, la sclérose en plaques, la dégénérescence maculaire, la BPCO, la goutte, les maladies de la stéatose du foie, la résistance à l'insuline, les maladies tumorales et le psoriasis.

## Revendications

1. Composés de formule générale (I)

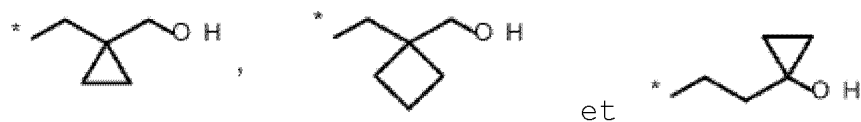


5 dans laquelle :

R<sup>1</sup> représente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, le radical C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois, de manière identique ou

10 halogène, hydroxy, un C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par halogène, un radical R<sup>6</sup> ou R<sup>8</sup>O

ou représente un groupe, choisi parmi :



15 \* représentant le site de liaison du groupe avec le reste de la molécule ;

R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> possèdent toujours la même signification et représentent en même temps hydrogène ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle ;

20 R<sup>4</sup> représente halogène, cyano, un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois,

de manière identique ou différente ou un C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois, de manière identique ou différente, et les substituants sont choisis dans le groupe d'halogène et hydroxy ;

5 R<sup>5</sup> représente hydrogène, halogène ou un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par halogène ;

10 R<sup>6</sup> représente un hétérocycle saturé, monocyclique non substitué ou substitué une ou deux fois par méthyle, comportant 4 à 6 atomes de cycle, qui contient un hétéroatome ou un groupe hétéro de la série O, S, SO et SO<sub>2</sub> ;

15 R<sup>8</sup> représente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, le radical C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle étant non substitué ou substitué par halogène une ou plusieurs fois, de manière identique ou différente ;

et leurs diastéréoisomères, énantiomères, leurs sels, leurs solvates ou les solvates de leurs sels.

20

2. Composés selon la revendication 1,

R<sup>1</sup> représentant C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, le radical C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois, de manière identique ou différente par fluor, hydroxy, un radical R<sup>6</sup> ou R<sup>8</sup>O,

25 R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> possédant toujours la même signification et représentant en même temps hydrogène ou C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyle ;

30 R<sup>4</sup> représentant halogène, cyano ou C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyle, le radical C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois, de manière identique ou différente par halogène ou hydroxy ;

35 R<sup>5</sup> représentant hydrogène, fluor, chlore ou C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyle ;

R<sup>6</sup> représentant oxétanyle ou tétrahydrofurannyle ;

R<sup>8</sup> représentant un radical C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyle non substitué ou un radical C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyle substitué trois fois par fluor.

- 5 3. Composés selon la revendication 1 ou 2, R<sup>4</sup>  
représentant difluorométhyle, trifluorométhyle ou  
méthyle.
- 10 4. Composés selon la revendication 1, 2 ou 3, R<sup>5</sup> étant  
hydrogène ou fluor.
- 15 5. Composés selon la revendication 1, 2, 3 ou 4, R<sup>2</sup> et  
R<sup>3</sup> signifiant en même temps soit hydrogène, soit  
méthyle.
- 20 6. Composés selon la revendication 2,  
R<sup>1</sup> représentant C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, le radical C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
alkyle étant non substitué, ou le radical C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
alkyle étant substitué une, deux ou trois fois  
par fluor ou le radical C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle étant  
substitué une fois par hydroxy, R<sup>6</sup> ou R<sup>8</sup>O, ou R<sup>1</sup>  
représentant un radical C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyle substitué  
par oxétanyle ;  
R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> possédant toujours la même signification  
25 et représentant en même temps hydrogène ou  
méthyle ;  
R<sup>4</sup> représentant un radical C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyle non  
substitué ou substitué une ou plusieurs fois  
par halogène ou un radical C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyle  
30 substitué par un groupe hydroxy ou un radical  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyle substitué par un groupe hydroxy et  
trois atomes de fluor ;  
R<sup>5</sup> représentant hydrogène, fluor ou C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyle ;  
R<sup>8</sup> représentant C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyle, le radical C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
35 alkyle étant non substitué ou substitué une,  
deux ou trois fois par fluor.
7. Composés selon la revendication 6, dans lesquels

- R<sup>1</sup> représente un radical C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyle, qui est substitué par hydroxy ou C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxy ou trifluorométhoxy ou 2,2,2-trifluoroéthoxy ou trifluorométhyle ou représente un radical C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkyle substitué par oxétan-3-yle ;
- 5 R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> possèdent toujours la même signification et représentent en même temps hydrogène ou méthyle ;
- R<sup>4</sup> représente méthyle, éthyle, trifluoro-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyle, difluoro-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyle, hydroxyméthyle, 10 1-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropan-2-yle et 2,2,2-trifluoro-1-hydroxyéthyle ;
- R<sup>5</sup> représente hydrogène, fluor, ou méthyle.
- 15 8. Composés selon la revendication 7, dans lesquels R<sup>1</sup> représente 4,4,4-trifluorobutyle, 3-hydroxy-3-méthylbutyle, 3-hydroxybutyle, 3-méthoxypropyle, 3-hydroxypropyle, 3-hydroxy-2-méthylpropyle, 3-hydroxy-2,2-diméthylpropyle, 20 3-trifluorométhoxypropyle, 2-méthoxyéthyle ou 2-hydroxyéthyle ;
- R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent en même temps méthyle ou hydrogène ;
- R<sup>4</sup> représente difluorométhyle, trifluorométhyle ou 25 méthyle ;
- R<sup>5</sup> représente hydrogène ou fluor.
9. Composés selon la revendication 8, dans lesquels R<sup>1</sup> représente 3-hydroxy-3-méthylbutyle, 3-hydroxybutyle, 3-hydroxy-2-méthylpropyle ou 3-hydroxy-2,2-diméthylpropyle ;
- 30 R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent en même temps méthyle ;
- R<sup>4</sup> représente difluorométhyle ou trifluorométhyle ;
- 35 R<sup>5</sup> représente hydrogène.
10. Composés selon la revendication 8, dans lesquels

R<sup>1</sup> représente 3-hydroxy-3-méthylbutyle, 3-hydroxybutyle, 3-hydroxy-2-méthylpropyle ou 3-hydroxy-2,2-diméthylpropyle ;

R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent en même temps méthyle ;

5 R<sup>4</sup> représente méthyle ;

R<sup>5</sup> représente fluor, R<sup>5</sup> se trouvant en position ortho de R<sup>4</sup>.

11. Composés selon les revendications 1 à 10 à savoir:
- 10 1) N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-méthoxyéthyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxamide
- 2) N-[6-(hydroxyméthyl)-2-(2-méthoxyéthyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-
- 15 carboxamide
- 3) N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-méthoxypropyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxamide
- 4) N-[6-(hydroxyméthyl)-2-(3-méthoxypropyl)-2H-
- 20 indazol-5-yl]-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxamide
- 5) N-[2-(2-hydroxyéthyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2H-indazol-5-yl]-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxamide
- 25 6) N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxamide
- 7) N-[2-(2-hydroxyéthyl)-6-(hydroxyméthyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-
- 30 carboxamide
- 8) N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(oxétan-3-ylméthyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxamide
- 9) N-[6-(hydroxyméthyl)-2-(oxétan-3-ylméthyl)-2H-
- 35 indazol-5-yl]-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxamide
- 10) N-[2-(3-hydroxy-3-méthylbutyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2H-indazol-5-yl]-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxamide

- 11) 6-(difluorométhyl)-N-[2-(3-hydroxy-3-méthylbutyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2H-indazol-5-yl]pyridine-2-carboxamide
- 5 12) 6-(difluorométhyl)-N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-2H-indazol-5-yl]pyridine-2-carboxamide
- 13) N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxamide
- 10 14) N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[3-(trifluorométhoxy)propyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxamide
- 15 15) N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[3-(2,2,2-trifluoroéthoxy)propyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxamide
- 16) 5-fluor-N-[2-(3-hydroxy-3-méthylbutyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2H-indazol-5-yl]-6-méthylpyridine-2-carboxamide
- 17) N-[2-(3-hydroxy-3-méthylbutyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2H-indazol-5-yl]-6-méthylpyridine-2-carboxamide
- 20 18) 6-(2-hydroxypropan-2-yl)-N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2H-indazol-5-yl]pyridine-2-carboxamide
- 25 19) N-{2-[2-(1-hydroxycyclopropyl)éthyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2H-indazol-5-yl}-6-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxamide.
12. Composé de formule générale (I), tel que défini  
30 selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour le traitement et/ou la prophylaxie de maladies.
13. Composé de formule générale (I), tel que défini  
35 selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour l'utilisation dans un procédé pour le traitement et/ou la prophylaxie de maladies tumorales, de maladies dermatologiques, de maladies gynécologiques, de maladies

- cardiovasculaires, de maladies pulmonaires, de maladies ophtalmologiques, de maladies neurologiques, de maladies du métabolisme, de maladies du foie, de maladies inflammatoires, de maladies auto-immunes et de la douleur.
- 5
14. Composé de formule générale (I), tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour l'utilisation dans un procédé pour le traitement et/ou la prophylaxie de lymphomes, de dégénérescence maculaire, du psoriasis, du lupus érythémateux, de la sclérose en plaques, de la BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive), de la goutte, de la SHNA (stéatohépatite non alcoolique), de la fibrose du foie, de la résistance à l'insuline, du syndrome métabolique, de spondylarthrites et de la polyarthrite rhumatoïde, d'endométriose ainsi que de douleurs associées à l'endométriose et d'autres symptômes associés à l'endométriose comme la dysménorrhée, la dyspareunie, la dysurie et la dyschésie.
- 10
- 15
- 20
15. Composé de formule générale (I), tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour l'utilisation dans un procédé pour le traitement et/ou la prophylaxie de la douleur, y compris de la douleur aiguë, chronique, inflammatoire et neuropathique, de préférence de l'hyperalgie, de l'allodynie, de la douleur lors d'une arthrite (telle que l'ostéoarthrite la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite), de la douleur prémenstruelle, de la douleur associée à l'endométriose, de la douleur postopératoire, de la douleur lors d'une cystite interstitielle, du SDRC (syndrome de la douleur régionale complexe), d'une névralgie du trijumeau, de la douleur lors d'une prostatite, de douleurs provoquées par des lésions de la moelle épinière, de la douleur induite par une inflammation, de lombalgies, de
- 25
- 30
- 35



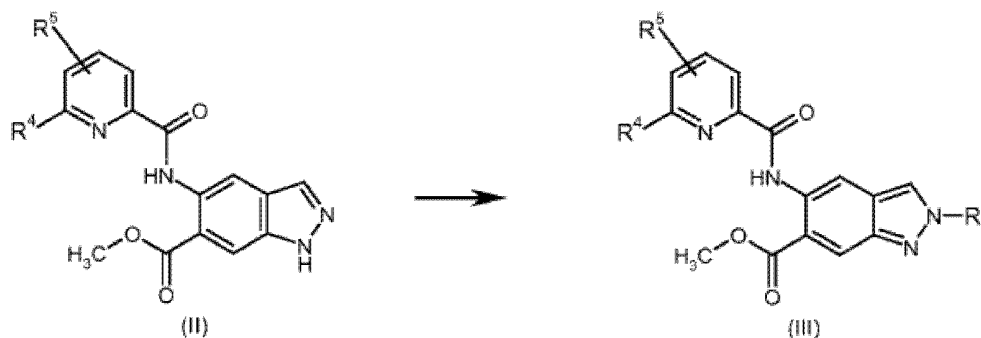
douleurs cardiaques, d'une douleur associée à une chimiothérapie, d'une neuropathie induite par un traitement du VIH, de la douleur induite par une brûlure et de la douleur chronique.

5

16. Médicament contenant un composé de formule (I), tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, en combinaison avec un adjuvant inerte, non toxique, pharmaceutiquement approprié.

10

17. Procédé pour la préparation des composés de formule générale (III) à partir de composés de formule générale (II)



15

dans lesquelles

R<sup>1</sup> est 4,4,4-trifluorobutyle, 3-hydroxy-3-méthylbutyle, 3-méthoxypropyle, 3-hydroxypropyle, 3-hydroxy-2-méthylpropyle, 3-hydroxy-2,2-diméthylpropyle, 3-trifluorométhoxypropyle, 2-méthoxyéthyle ou 2-hydroxyéthyle ;

20

R<sup>4</sup> représente difluorométhyle, trifluorométhyle ou méthyle ;

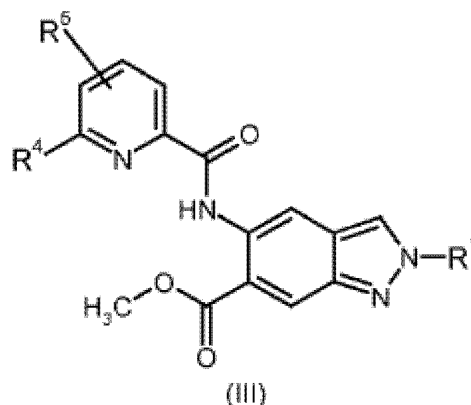
25

R<sup>5</sup> représente hydrogène ou fluor ;

par la réaction de (II) avec des halogénures d'alkyle ou des 4-méthylbenzènesulfonates d'alkyle substitués en conséquence en présence de carbonate de potassium.

30

18. Composés de formule générale (III),



dans laquelle

- $R^1$  est 4,4,4-trifluorobutyle, 3-hydroxy-3-méthylbutyle, 3-méthoxypropyle, 3-hydroxypropyle, 3-hydroxybutyle, 3-hydroxy-2-méthylpropyle, 3-hydroxy-2,2-diméthylpropyle, 3-trifluorométhoxypropyle, 2-méthoxyéthyle, 2-hydroxyéthyle ou 2-(1-hydroxycyclopropyl)éthyle ;
- $R^4$  représente difluorométhyle, trifluorométhyle ou méthyle ; et
- $R^5$  représente hydrogène ou fluor, ainsi que leurs diastéréoisomères, énantiomères, leurs sels, leurs solvates ou les solvates de leurs sels.

19. Composés de formule générale (III), à savoir
- 5- {[ (5-fluor-6-méthylpyridin-2-yl) carbonyl] amino }-2-(3-hydroxy-3-méthylbutyl)-2H-indazol-6-carboxylate de méthyle et
- 2-(3-hydroxy-3-méthylbutyl)-5- ( {[ 6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl] carbonyl } amino )-2H-indazol-6-carboxylate de méthyle.