

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
31 mars 2005 (31.03.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/028476 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 471/04, A61K 31/443

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/002347

(22) Date de dépôt international :
16 septembre 2004 (16.09.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0310957 18 septembre 2003 (18.09.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : AL-
COUFFE, Chantal [FR/FR]; 15, avenue du Bois Tardieu,
F-92140 Clamart (FR). BADORC, Alain [FR/FR]; 1,
rue Lacanal, F-31120 Roquettes (FR). BONO, Françoise

[FR/FR]; 21, rue Philadelphie de Gerde, F-31300 Toulouse
(FR). BORDES, Marie-Françoise [FR/FR]; 367, impasse
d'Enroux, F-31860 Labarthe sur Leze (FR). GUILLO,
Nathalie [FR/FR]; 66, quai de Tounis, F-31000 Toulouse
(FR). HERBERT, Jean-Marc [FR/FR]; 10, rue de
l'Amandier, F-31170 Tournefeuille (FR).

(74) Mandataire : TSITINI-SOULEAU, Maria;
Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

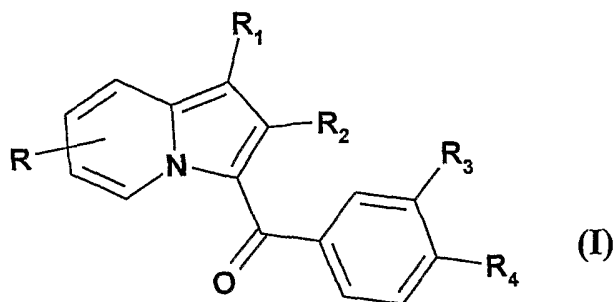
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SUBSTITUTED INDOLIZINE 1,2,3,6,7,8 DERIVATIVES, FGFS INHIBITORS, A METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID DERIVATIVES

(54) Titre : DERIVES D'INDOLIZINE 1,2,3,6,7,8 SUBSTITUEE, INHIBITEURS DES FGFS, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT



(57) Abstract: The invention relates to derivatives of formula (I), wherein R on the positions 6, 7 or 8 is a hydrogen or halogen atom, a methyl, hydroxy, alkoxy, carboxy, alkoxy carbonyl radical or a radical of formula: $-NR_5R_6$, $-NH-SO_2-Alk$, $-NH-CO-Alk$, $-NH-CO_2-Alk$, $-O-Alk-COOR_7$, $-O-Alk-NR_5R_6$, $-O-(CH_2)_n-Ph$ or $-CO-NR_5R_6$; R_1 is an alkoxy, carboxy, alkoxy carbonyl radical, a substituted phenyl radical, a heteroaryl radical of 5 or 6 links having one or two optionally substituted heteroatoms; R_2 is an alkyl, cycloalkyl radical or an optionally substituted phenyl radical; identical or different R_3 and R_4 is each a hydroxy, alkoxy, amino, carboxy, alkoxy carbonyl, nitro radical, or a radical of formula: $-NR_5R_6$,

$-NH-CO-Alk$, $-NH-CO-CF_3$, $-CO-NR_5R_6$ or $-CO-NHOH$ eventually in the form of one of the pharmaceutically acceptable salts thereof.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés de formule (I) dans laquelle : R sur les positions 6, 7 ou 8 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical méthyle, hydroxy, alkoxy, carboxy, alkoxy carbonyl ou un radical de formule: $-NR_5R_6$, $-NH-SO_2-Alk$, $-NH-CO-Alk$, $-NH-CO_2-Alk$, $-O-Alk-COOR_7$, $-O-Alk-NR_5R_6$, $-O-(CH_2)_n-Ph$ ou $-CO-NR_5R_6$; R_1 représente un radical alkoxy, carboxy, alkoxy carbonyl, un radical phényle substitué, un radical hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons comportant un ou deux hétéroatomes éventuellement substitué; R_2 représente un radical alkyle, cycloalkyle ou un radical phényle éventuellement substitué; R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un radical hydroxy, alkoxy, amino, carboxy, alkoxy carbonyl, nitro, ou un radical de formule: $-NR_5R_6$, $-NH-CO-Alk$, $-NH-CO-CF_3$, $-CO-NR_5R_6$ ou $-CO-NHOH$ éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Médicaments.

WO 2005/028476 A1



GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Nouveaux dérivés d'indolizine 1,2,3,6,7,8 substituée, inhibiteurs des FGFs, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'indolizine 1,2,3,6,7,8 substituée, qui sont des inhibiteurs des FGFs (Fibroblast Growth Factor), leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

5 Les FGFs sont une famille de polypeptides synthétisés par un grand nombre de cellules lors du développement embryonnaire et par des cellules des tissus adultes dans diverses conditions pathologiques.

10 On connaît certains dérivés de naphtyridine diamines et des urées correspondantes qui sont des inhibiteurs sélectifs de FGF-1 (Batley B. et al., *Life Sciences*, (1998), vol 62 n°2, pp143-150 ; Thompson A. et al., *J. Med. Chem.*, (2000), vol 43, pp4200-4211).

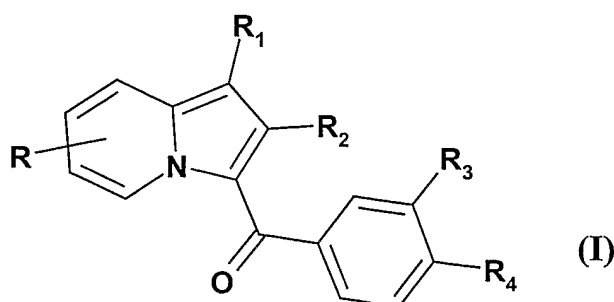
15 Certains dérivés d'indolizine sont décrits dans les demandes de brevets et brevets US 4 378 362, FR 2 341 578, GB 2 064 536, EP 0 097 636, EP 302 792, EP 0 382 628, et EP 0 235 111. Ces composés sont utiles dans le traitement de l'angine de poitrine et de l'arythmie. Des propriétés inhibitrices de la translocation calcique sont décrites pour certains de ces composés.

20 La demande de brevet EP 0 022 762 décrit également certains dérivés d'indolizine qui possèdent une activité inhibitrice de la xanthine oxydase et de l'adénosine désaminase ainsi qu'une activité uricosurique. Ces composés peuvent être utilisés dans le traitement des désordres physiologiques consécutifs à un excès d'acide urique, des perturbations du système immunitaire et aux agents parasitaires.

25

Il a été maintenant trouvé que certains composés, dérivés d'indolizine, sont des puissants antagonistes de la liaison des FGFs à ses récepteurs.

Ainsi, la présente invention a pour objet des nouveaux dérivés d'indolizine de formule I,



dans laquelle :

- **R** sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical méthyle, un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

- $-NR_5R_6$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-CO-NR_5R_6$

où

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
 - n représente un nombre entier de 0 à 5,
 - R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
 - R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
 - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- **R₁** représente
 - un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone.
 - un radical carboxy,
 - un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
 - un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
 - un radical hétéroaryle à 5 chaînons comportant un hétéroatome choisi parmi un atome de soufre, ou un atome d'oxygène, ou un atome d'azote, comportant

éventuellement un second atome d'azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

- ou un radical hétéroaryle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote et pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

- R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone,

- R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, ou un radical de formule :

- -NR₅R₆
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO-CF₃
- -CO-NR₅R₆
- -CO-NHOH

où

- Alk, R₅ et R₆ ont la signification donnée précédemment pour R,

à condition toutefois que lorsque R représente un atome d'hydrogène, R₁ ne représente pas un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, sauf dans le cas où R₃ ou R₄ représente un radical -CO-NR₅R₆ ou un radical -CO-NHOH, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

On préfère un composé de formule I dans laquelle :

- R sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

- -NR₅R₆
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk
- 5 • -O-Alk-COOR₇
- -O-Alk-NR₅R₆
- -CO-NR₅R₆

où

- 10 • Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
- R₅ et R₆ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- 15 • R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

- R₁ représente

- un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
- un radical carboxy,
- 20 • un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 25 • un radical hétéroaryle à 5 chaînons comportant un hétéroatome choisi parmi un atome de soufre, ou un atome d'oxygène, ou un atome d'azote, comportant éventuellement un second atome d'azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 30 • ou un radical hétéroaryle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote et pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 35

- R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone,
- 5 • R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical de formule
 - $-NR_5R_6$
 - $-NH-CO-Alk$
 - 10 • $-CO-NR_5R_6$
 - $-CO-NHOH$
 où
 - Alk , R_5 et R_6 ont la signification donnée précédemment pour R ,
 à condition toutefois que lorsque R représente un atome d'hydrogène, R_1 ne représente pas
 15 un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, sauf dans le cas où R_3 ou R_4 représente un radical $-CO-NR_5R_6$ ou un radical $-CO-NHOH$, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

20 On préfère en particulier un composé de formule I dans laquelle :

- R sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :
 - $-NR_5R_6$
 - 25 • $-CO-NR_5R_6$
 où
 - R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- 30 • R_1 représente
 - un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
 - un radical carboxy,
 - un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes
 - 35 d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

- un radical hétéroaryle à 5 chaînons comportant un hétéroatome choisi parmi un atome de soufre, ou un atome d'oxygène, ou un atome d'azote, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
 - ou un radical hétéroaryle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote et pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
 - R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical hydroxy, ou un radical de formule $CO-NR_5R_6$ où R_5 et R_6 ont la signification donnée précédemment pour R à condition toutefois que lorsque R représente un atome d'hydrogène, R_1 ne représente pas un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical carboxy, sauf dans le cas où R_3 ou R_4 représente un radical $-CO-NR_5R_6$, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

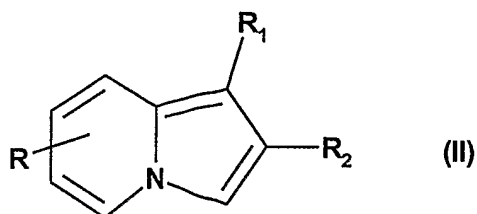
Parmi les composés de l'invention les composés particulièrement préférés sont les suivants :

- Acide [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-méthoxy-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylique
- (4-amino-3-méthoxyphényl)[1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylindolizin-3-yl] méthanone
- 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-(1-méthoxy-N,2-diméthylindolizin-6-yl) carboxamide
- acide [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-2-méthyl-7-(méthylamino) indolizin-1-yl] carboxylique
- acide [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-7-(diméthylamino)-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylique
- acide 2-amino-5-({1-méthoxy-2-méthyl-6-[(méthylamino)carbonyl]indolizin-3-yl}carbonyl) benzoïque
- acide 2-amino-5-[(1,6-diméthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl] benzoïque

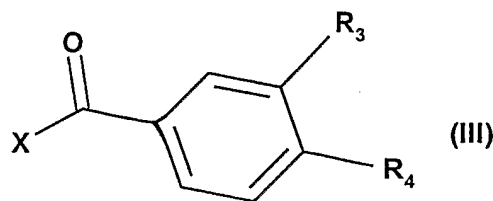
- 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl] benzamide
 - [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylindolizin-6-yl] carboxamide
 - acide 2-amino-5-[[2-méthyl-1-(2-thiényl)indolizin-3-yl] carbonyl] benzoïque
 - (4-amino-3-méthoxyphényl)[2-méthyl-1-(2-thiényl) indolizin-3-yl]méthanone
- éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule I caractérisé en ce que

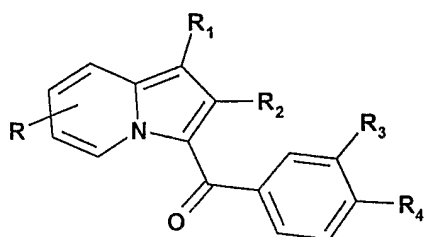
A) on condense un dérivé d'indolizine de formule II,



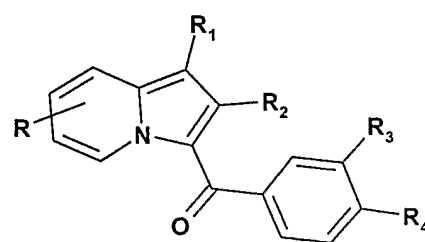
dans laquelle R, R₁ et R₂ ont la signification donnée pour la formule I mais lorsque R₁ représente un radical alcoxycarbonyle, R ne représente pas en position 7 un radical -NR₅R₆, un radical -NH-CO-Alk, un radical -NH-CO₂-Alk ou un radical -NH-SO₂-Alk, avec un dérivé de formule III :



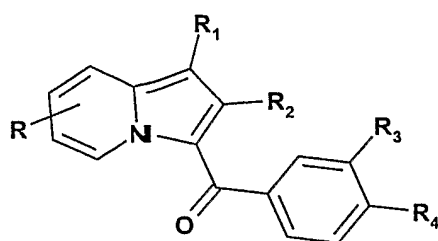
dans laquelle X représente un atome d'halogène et R₃ ou R₄ représentent indifféremment un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical nitro, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, ou un radical trifluoroacétamido pour obtenir les composés de formule Ia, Ib ou Ic :



(Ia)

 $R_3 \text{ ou } R_4 = -\text{NO}_2$


(Ib)

 $R_3 \text{ ou } R_4 = -\text{CO}_2\text{Alkyl}$


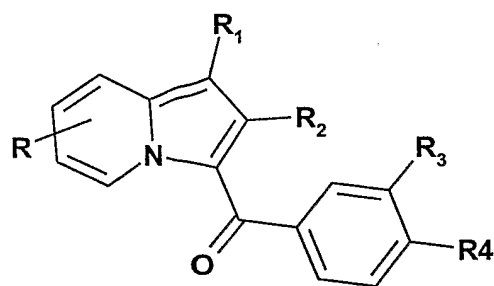
(Ic)

 $R_3 \text{ ou } R_4 = -\text{NH-COCF}_3$

et ensuite,

- a) on soumet les composés de formule Ia à une réduction pour obtenir les composés de formule Id :

5



(Id)

 $R_3 \text{ ou } R_4 = -\text{NH}_2$

dans laquelle R_3 ou R_4 représentent un radical amino,

10

lesquels ensuite composés de formule Id,

- sont soumis lorsque R ne représente pas un radical hydroxy à l'action d'un halogénure d'alkyle pour obtenir les composés de formule If pour lesquels

R_4 ou R_3 représentent un radical $-NR_5R_6$ (dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone)

ou

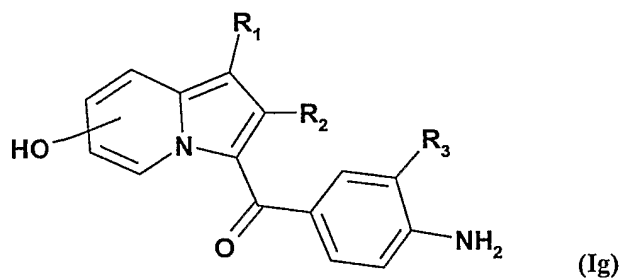
- 5
- sont soumis lorsque R ne représente pas un radical hydroxy à une acylation pour obtenir les composés de formule If pour lesquels R_4 ou R_3 représentent un radical $-NH-CO-Alk$,

ou

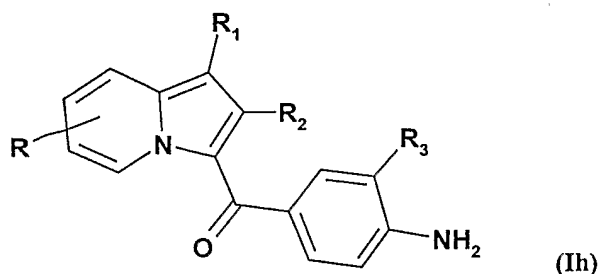
- 10
- b) on soumet les composés de formule Ib dans laquelle R et / ou R_3 et / ou R_4 représentent un radical alcoycarbonyle à une saponification pour obtenir les composés de formule Ic dans laquelle R et / ou R_3 et / ou R_4 représente un radical carboxy,

ou

- 15
- c) on soumet lorsque R représente un radical benzyloxy les composés de formule Ia à une hydrogénation catalytique sous pression, pour obtenir les composés de formule Ig :



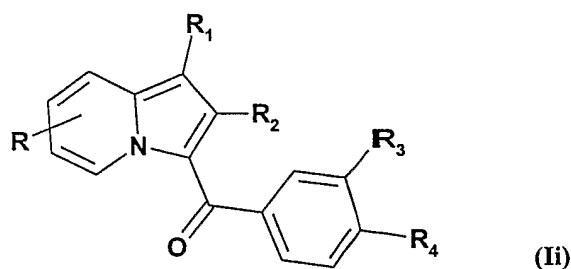
et ensuite on soumet ces composés de formule Ig à une O-alkylation sélective pour obtenir les composés de formule Ih :



ou R représente un radical alcoxy ou un radical de formule $-O-Alk-COOR_7$ qui peut être éventuellement saponifié pour obtenir un radical de formule $-O-Alk-COOH$.

ou

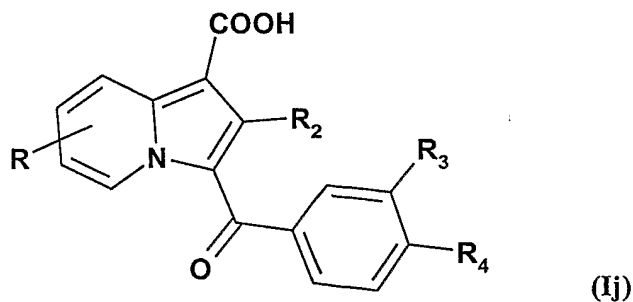
- d) on soumet lorsque R représente un radical hydroxy les composés de formule Ia à une O-alkylation, pour obtenir les composés de formule Ii :



dans laquelle R_3 ou R_4 ont les significations données pour Ia et R représente un radical alcoxy, un radical de formule $-O-Alk-NR_5R_6$, ou un radical de formule $-O-Alk-COOR_7$, lequel par la suite peut être éventuellement saponifié pour obtenir un radical de formule $-O-Alk-COOH$,

ou

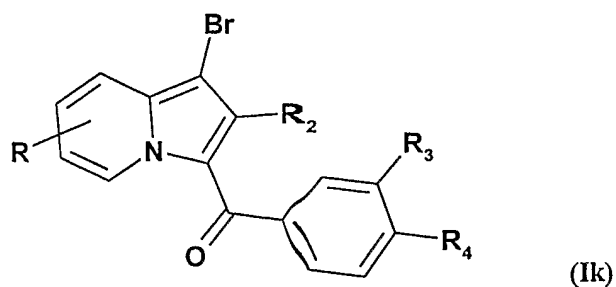
- e) on soumet lorsque R_1 représente un radical alcoxycarbonyle les composés de formule I à une saponification pour obtenir les composés de formule Ij :



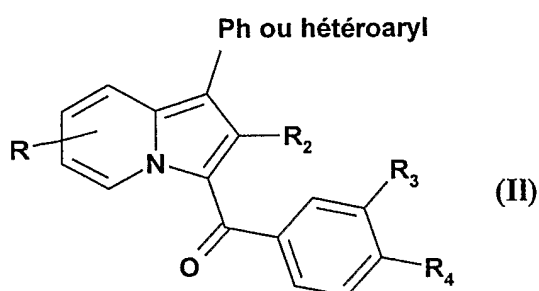
dans laquelle R_3 ou R_4 ont les significations données ci-dessus,

15 ou

- f) on soumet lorsque R_1 représente un hydrogène les composés de formule I à une bromation pour obtenir les composés de formule Ik :



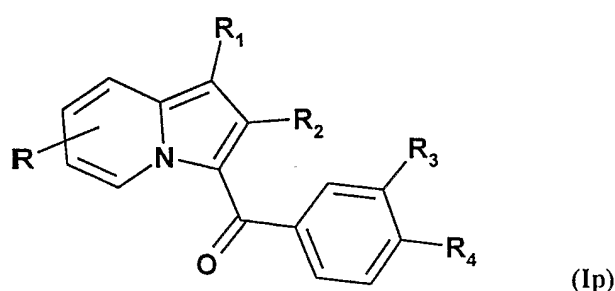
lesquels composés sont ensuite soumis lorsque R ne représente pas un halogène tel que brome ou iode à un couplage avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques selon les conditions de la réaction de SUZUKI décrite dans *Synth. Commun.*; (1981), vol 11, p513 pour obtenir les composés de formule II :



dans laquelle R ne représente pas un atome d'halogène tel que brome ou iode et R₂ et R₃ ou R₄ ont les significations données ci-dessus et R₁ représente un radical phényle substitué ou un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué,

10 ou

g) on soumet lorsque R ne représente pas un radical hydroxy ou amino ou carboxy et R₃ ou R₄ représente une fonction carboxy les composés de formule Ie à un couplage, après activation de la fonction carboxy, avec une amine de formule HNR₅R₆ ou de l'hydroxylamine pour obtenir les composés de formule Ip :

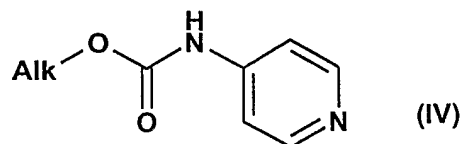


dans laquelle R₃ ou R₄ représente un radical -CO-NR₅R₆ ou -CO-NHOH,

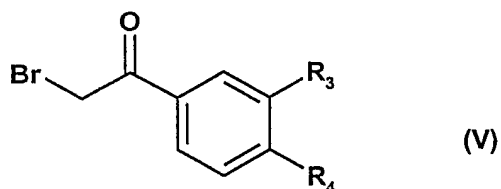
20

ou

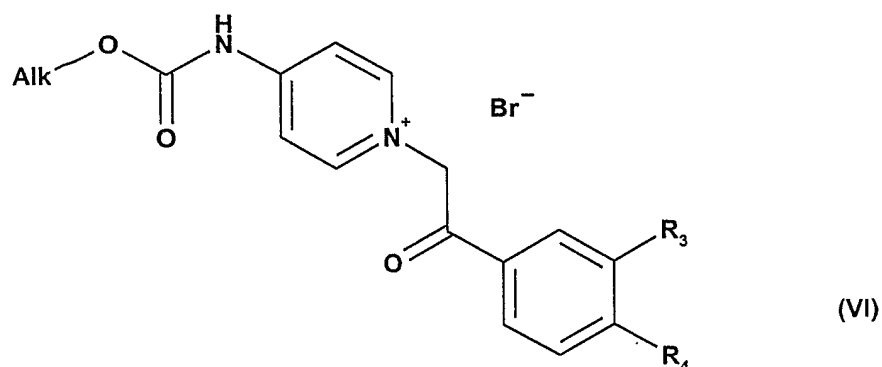
- B) lorsque R_1 représente un groupement électro-attracteur et que R représente un radical 7-NH-CO₂-Alk on fait réagir les pyridines de formule IV :



5 avec une bromoacétophénone de formule V :



pour obtenir les composés de formule VI :



10

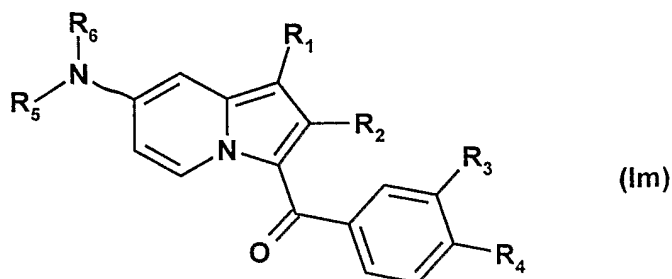
lesquels ensuite sont soumis à une cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'acrylate de benzyle en présence d'un oxydant pour obtenir les composés de formule Ia dans laquelle R_1 représente un radical benzyloxycarbonyle et R représente un radical de formule -NH-COO-Alk en position 7,

15

ou

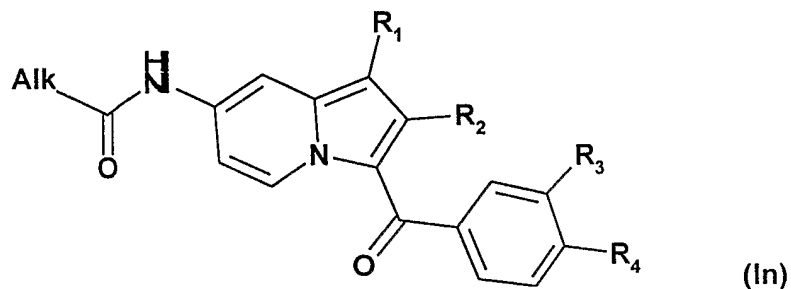
- C) on soumet lorsque R représente un radical -NH-CO₂tButyle les composés de formule Ia

- soit à une alkylation suivie d'une déprotection et d'une éventuelle deuxième alkylation pour obtenir les composés de formule Im :

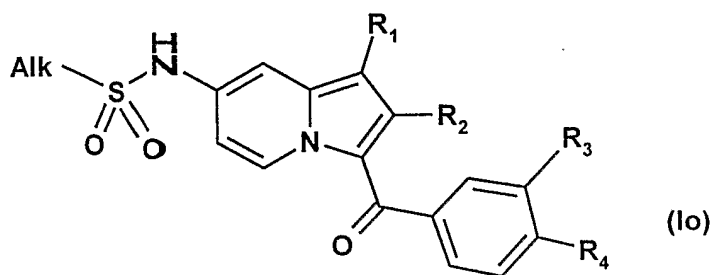


5

- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule In :



- soit à une déprotection suivie d'une sulfonylation pour obtenir les composés de formule Io :



10

Les figures 1, 2 et 3 donnent les schémas de synthèse des produits Ia à II et Ip.

FIGURE 1
SCHEMA GENERAL DE SYNTHESE

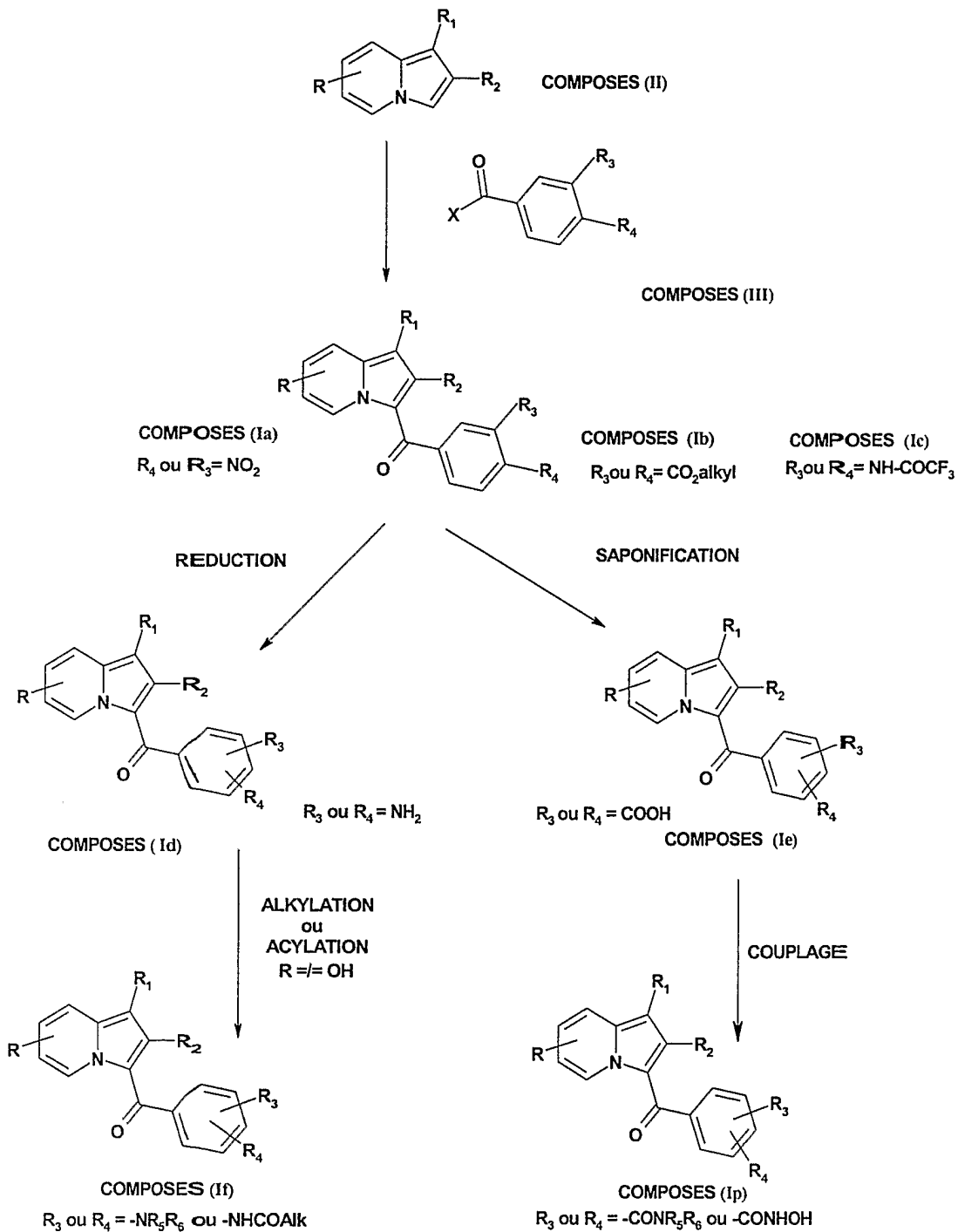


FIGURE 2

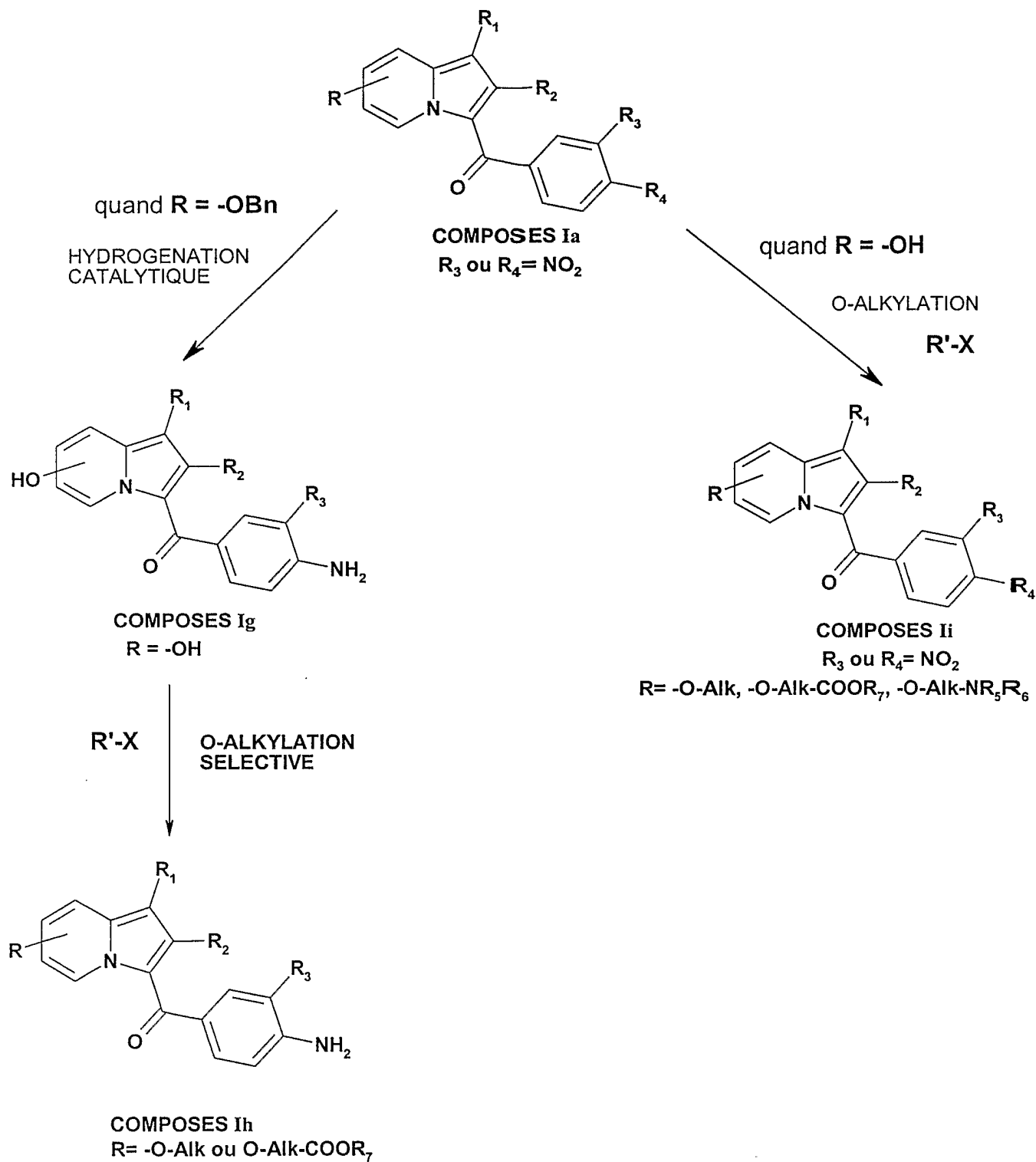
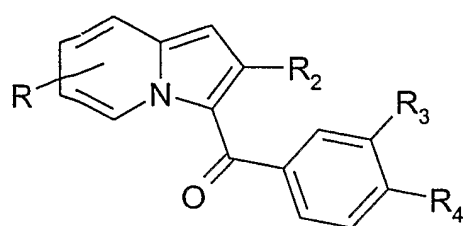


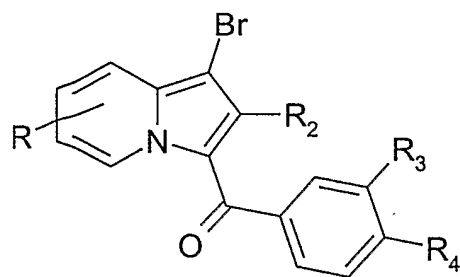
FIGURE 3



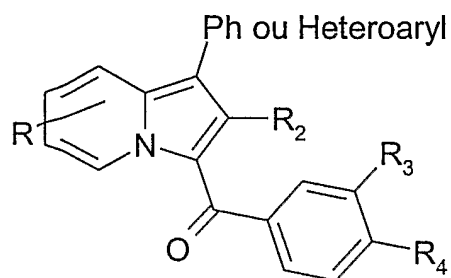
COMPOSES I

 $R_1 = H$

BROMATION



COMPOSES Ik

 $R_1 = Br$ Ph-B(OH)₂
ou Heteroaryl-B(OH)₂
Réaction de SUZUKI

COMPOSES II

 $R_1 = Ph \text{ ou Heteroaryl}$

Les composés selon l'invention, quand R_3 ou R_4 représentent un radical nitro sont préparés avec des méthodes connues de benzoylation (*Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, (1983), 18(4), pp339-346) à partir d'un dérivé d'indolizine de formule II, et un dérivé de chlorure de nitrobenzoyle, de formule III. On obtient ainsi les composés de formule Ia.

A partir des composés de la formule Ia par réduction de la fonction nitro on obtient les composés de la formule Id ou Ig dans laquelle R_3 ou R_4 représente un radical amino. En soumettant les composés de formule Id à l'action d'un halogénure d'alkyle on obtient les composés de la formule If pour lesquels R_3 ou R_4 représente un radical $-NR_5R_6$ (dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 a les significations données ci-dessus).

Par acylation des composés de formule Id on obtient les composés de formule If pour lesquels R_3 ou R_4 représente un radical $-NH-CO-Alk$.

En faisant réagir un dérivé d'indolizine de formule II avec un dérivé de chlorure d'alcoylocarbonylbenzoyle de formule III, on obtient les composés de formule Ib dans laquelle R_3 ou R_4 représente un radical alcoylocarbonyle. En soumettant ces derniers composés à une saponification on obtient les composés de formule Ie dans laquelle R_3 ou R_4 représente un radical carboxy. Si R contient éventuellement une fonction ester, celle ci peut être aussi saponifiée pour obtenir l'acide correspondant.

Par couplage des composés de formule Ie avec des amines de formule HNR_5R_6 ou l'hydroxylamine en présence d'un agent de couplage, on obtient les composés de formule Ip dans laquelle R_3 ou R_4 représente un radical $-CO-NR_5R_6$ ou $-CO-NHOH$.

En faisant réagir un dérivé d'indolizine de formule II avec un dérivé de chlorure de trifluoroacétamidobenzoyle de formule III, on obtient les composés de formule Ic dans laquelle R_3 ou R_4 représente un radical trifluoroacétamide. En soumettant ces derniers composés à une hydrolyse basique on obtient les composés de formule Id dans laquelle R_3 et/ou R_4 représente un radical carboxy et/ou amino.

Comme représenté dans la figure 2, à partir des composés de formule Ia dans laquelle R représente un radical benzyloxy et R_3 ou R_4 représente un radical nitro, on obtient, en soumettant ces composés à une hydrogénation catalytique sous pression,

les composés de formule Ig, où R représente un radical hydroxy et R₃ ou R₄ représente un radical amino.

En soumettant les composés de formule Ig à une O-alkylation sélective, on obtient les composés de formule Ih dans laquelle R représente un radical alcoxy linéaire de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical -O-Alk-COOR₇. Ce dernier radical peut être par la suite éventuellement saponifié pour obtenir un radical de formule -O-Alk-COOH.

Comme représenté dans la figure 2, à partir des composés de formule Ia dans laquelle R représente un radical hydroxy et R₃ ou R₄ représentent un radical nitro, on obtient, en soumettant ces composés à une O-alkylation, les composés de formule Ii, où R représente un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical de formule -O-Alk-COOR₇ (qui peut être ensuite éventuellement saponifié pour obtenir un radical de formule -O-Alk-COOH), ou un radical de formule -O-Alk-NR₅R₆ et R₃ ou R₄ représente un radical nitro.

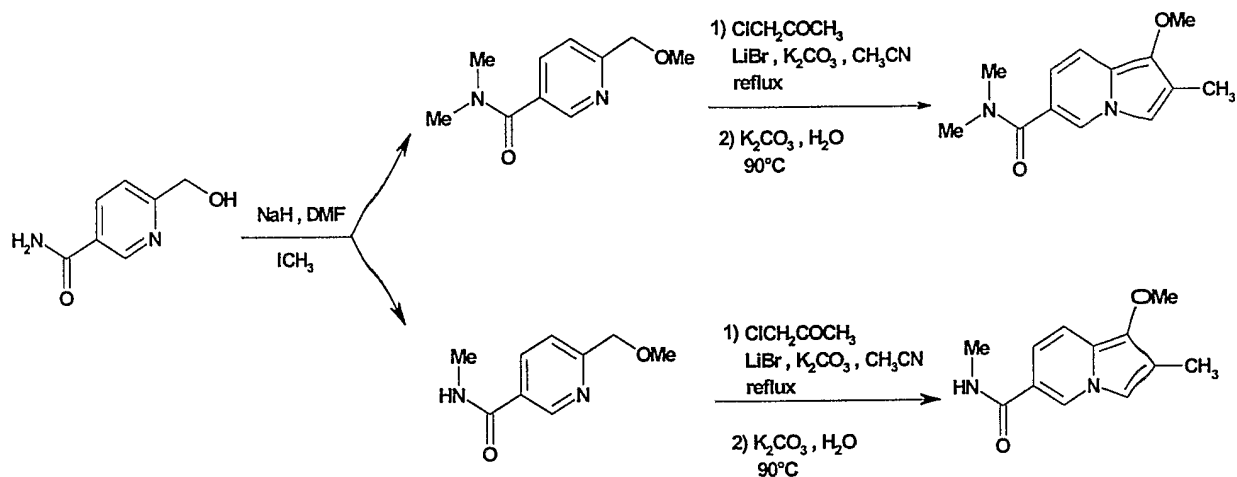
Pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle R₁ est un radical carboxy on soumet les composés de formule I dans laquelle R₁ est un radical alcoxycarbonyl à une saponification.

Comme représenté dans la figure 3, à partir des composés de formule I dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène et R, R₃ ou R₄ ont les significations données dans la formule générale, on obtient par bromation les composés de formule Ik, où R₁ représente un atome de brome et R, R₃ ou R₄ ont les significations données dans la formule générale. Ces derniers composés Ik soumis (lorsque R ne représente pas un atome de brome ou d'iode) à un couplage de type Suzuki avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques conduisent aux dérivés de formule Il, où R₁ est un radical phényle ou un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons diversement substitué et R₃ ou R₄ ont les significations données dans la formule générale et R ne représente pas un atome de brome ou d'iode

Les composés de formule II utilisés, lorsque R₁ représente un atome d'hydrogène, R₂ représente un radical méthyle et R représente un radical -CONH₂ ou CO₂CH₃ sont décrits dans *J. Chem. Soc. C* ; (1969), 901.

Les composés de formule II, lorsque R₁ représente un radical méthoxy, R₂ représente un radical méthyle et R représente un radical -CONHCH₃ en

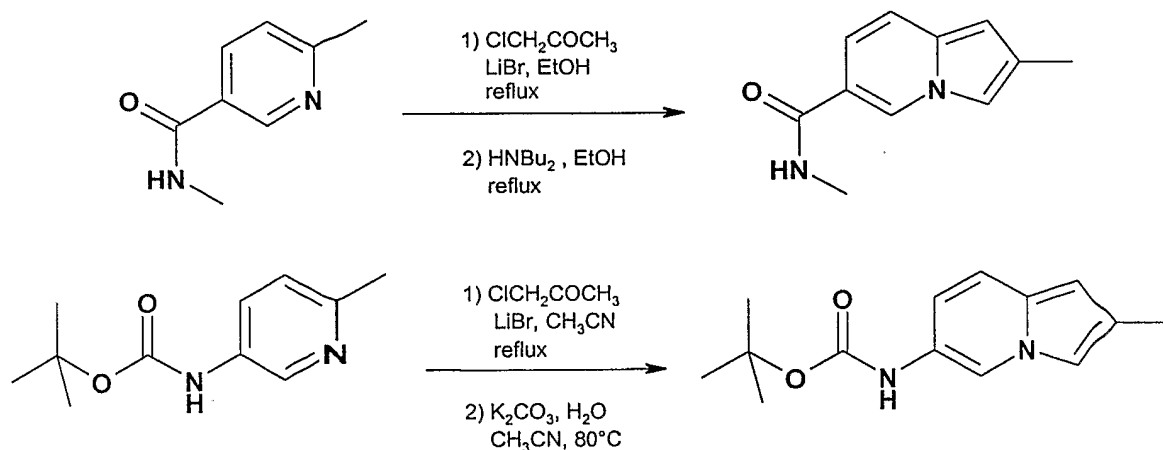
position 6 ou $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ en position 6 sont préparés selon les schémas de synthèse suivants en utilisant la réaction de Tschitschibabin (*Synthesis*, (1975), p209) pour préparer les indolizines :



5

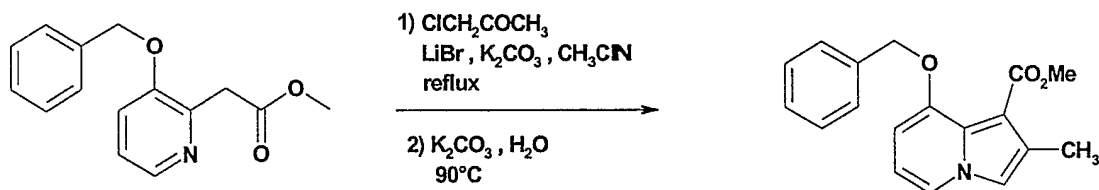
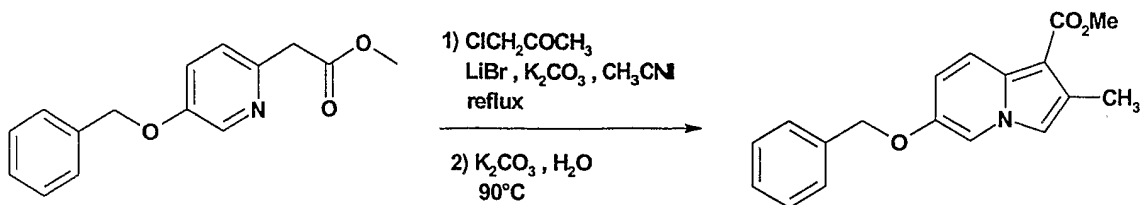
Les composés de formule II, lorsque R_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 représente un radical méthyle et R représente soit un radical $-\text{CONHCH}_3$ en position 6 soit un radical $-\text{NHCOOtBu}$ en position 6 sont préparés selon le schéma de synthèse suivant en utilisant la réaction de Tschitschibabin (*Synthesis*, (1975), p209) comme précédemment.

10



Les composés de formule II, lorsque R_1 représente un radical $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, R_2 représente un radical méthyle et R soit un radical benzyloxy en position

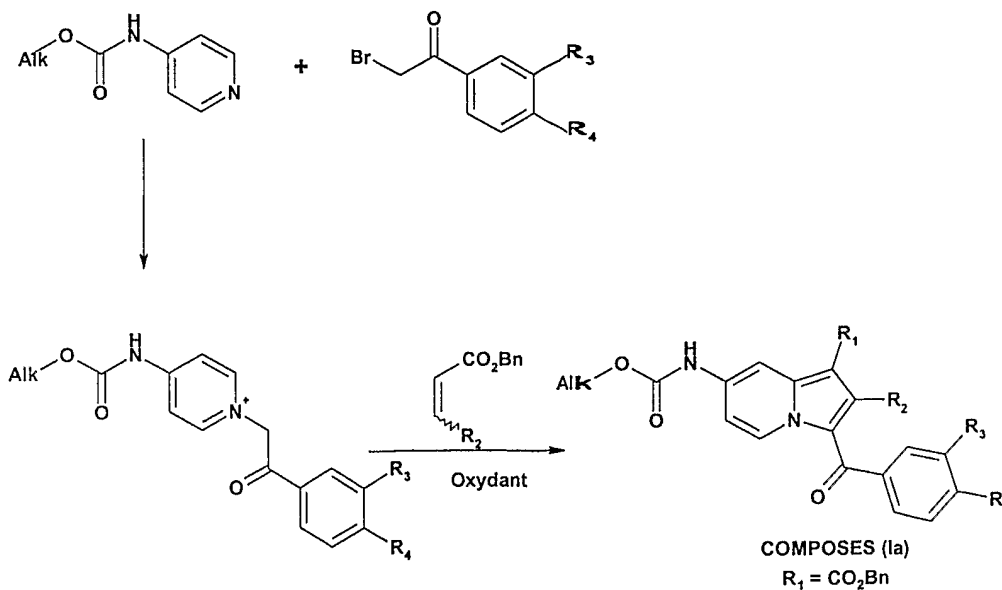
6 soit un radical benzyloxy en position 8, sont préparés également en utilisant la réaction de Tschitschibabin selon les schémas de synthèse suivants :



5

Les composés de formule Ia dans lesquels R représente un radical de formule -NH-COO-Alk en position 7 et R₁ est un groupement électro-attracteur tel que benzyloxycarbonyl sont préparés selon des méthodes connues de cycloaddition [*J. Heterocyclic Chem.*, (2001), **38**, 853-857].

10



La quaternisation des pyridines de formule IV par une bromoacétophénone de formule V convenablement substituée conduit au pyridinium de formule VI. La cycloaddition 1,3-dipolaire de ce dernier est réalisée en présence d'un oxydant comme le dioxyde de manganèse dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide.

Les composés de la formule I sont des antagonistes puissants de FGF-1 et 2, Leurs capacités d'inhiber à la fois la formation de nouveaux vaisseaux à partir de cellules endothéliales différenciées et de bloquer la différenciation de cellules de moelle osseuse humaine adulte CD34+ CD133+ en cellules endothéliales a été démontrée *in vitro*. De plus, leur capacité à inhiber l'angiogénèse pathologique a été démontrée *in vivo*. Par ailleurs, il a été démontré que les composés de formule I sont des antagonistes puissants du récepteur FGF-1.

De manière générale, les FGFs sont impliqués de façon importante par l'intermédiaire de sécrétions autocrines, paracrines ou juxtacrines dans les phénomènes de dérégulation de la stimulation de la croissance des cellules cancéreuses. De plus, les FGFs affectent l'angiogénèse tumorale qui joue un rôle prépondérant à la fois sur la croissance de la tumeur mais aussi sur les phénomènes de métastatisation.

L'angiogénèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires à partir de vaisseaux préexistants ou par mobilisation et différenciation de cellules de la moelle osseuse. Ainsi, à la fois une prolifération incontrôlée des cellules endothéliales et une mobilisation d'angioblastes à partir de la moelle osseuse sont observées dans les processus de néo-vascularisation des tumeurs. Il a été montré *in vitro* et *in vivo* que plusieurs facteurs de croissance stimulent la prolifération endothéliale, et notamment le FGF-1 ou a-FGF et le FGF-2 ou b-FGF. Ces deux facteurs induisent la prolifération, la migration et la production de protéases par les cellules endothéliales en culture et la néo-vascularisation *in vivo*. Les récepteurs a-FGF et b-FGF interagissent avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de deux classes de récepteurs, les récepteurs de haute affinité à activité tyrosine kinase (FGFs) et les récepteurs de basse affinité de type héparane sulfate protéoglycane (HSPGs) situés à la surface des cellules et dans les matrices extracellulaires. Alors que le rôle paracrine de ces deux facteurs sur les cellules endothéliales est largement décrit, les a-FGF et b-FGF pourraient également intervenir sur ces cellules à travers un processus autocrine. Ainsi, les a-FGF et b-FGF et leurs récepteurs représentent des cibles très pertinentes

pour les thérapies visant à inhiber les processus d'angiogénèse (Keshet E, Ben-Sasson SA., *J. Clin. Invest.*, (1999), vol 501, pp104-1497 ; Presta M, Rusnati M, Dell'Era P, Tanghetti E, Urbinati C, Giuliani R et al, *New York: Plenum Publishers*, (2000), pp7-34, Billottet C, Janji B, Thiery J.P., Jouanneau J, *Oncogene*, (2002) vol 21, pp8128-8139).

Par ailleurs, des études systématiques visant à déterminer l'expression due aux a-FGF et b-FGF et de leurs récepteurs (FGFs) sur différents types de cellules tumorales mettent en évidence qu'une réponse cellulaire à ces deux facteurs est fonctionnelle dans une grande majorité de lignées tumorales humaines étudiées. Ces résultats supportent l'hypothèse qu'un antagoniste des a-FGF et b-FGF pourrait également inhiber la prolifération des cellules tumorales (Chandler LA, Sosnowski BA, Greenlees L, Aukerman SL, Baird A, Pierce GF., *Int.J.Cancer*, (1999), vol 58, pp81-451).

Les a-FGF et b-FGF jouent un rôle important dans la croissance et le maintien des cellules de la prostate. Il a été montré à la fois dans des modèles animaux et chez l'homme qu'une altération de la réponse cellulaire à ces facteurs joue un rôle primordial dans la progression du cancer de la prostate. En effet dans ces pathologies on enregistre à la fois une augmentation de la production des a-FGF et b-FGF par les fibroblastes et les cellules endothéliales présentes au niveau de la tumeur et une augmentation de l'expression des récepteurs FGFs sur les cellules tumorales. Ainsi une stimulation paracrine des cellules cancéreuses de la prostate s'opère, et ce processus serait un composant majeur de cette pathologie. Un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs tels que les composés de la présente invention peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Giri D, Ropiquet F., *Clin.Cancer Res.*, (1999), vol 71, pp5-1063 ; Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, Pins MR, Campbell SC, Bouck NP., *Prostate*, (2001), vol 305, pp 49-293).

Plusieurs travaux montrent la présence de a-FGF et b-FGF et de leurs récepteurs FGFRs à la fois dans les lignées tumorales humaines du sein (notamment MCF7) et dans des biopsies de tumeurs. Ces facteurs seraient responsables dans cette pathologie de l'apparition de phénotype très agressif et induisant une forte métastatisation. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs, comme les composés de la formule I, peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Vercoutter-Edouart A-S, Czeszak X, Crépin M, Lemoine J, Boilly B, Le Bourhis X et al., *Exp.Cell Res.*, (2001), vol 262, pp59-68).

Les mélanomes cancéreux sont des tumeurs qui induisent avec une fréquence importante des métastases et qui sont très résistantes aux différents traitements de chimiothérapie. Les processus d'angiogénèse jouent un rôle prépondérant dans la progression d'un mélanome cancéreux. De plus, il a été montré que la probabilité d'apparition de métastases augmente très fortement avec l'augmentation de la vascularisation de la tumeur primaire. Les cellules de mélanomes produisent et sécrètent différents facteurs angiogéniques dont le a-FGF et le b-FGF. Par ailleurs, il a été montré qu'une inhibition de l'effet cellulaire de ces deux facteurs par le RÉCEPTEUR FGF-1 soluble bloque *in vitro* la prolifération et la survie des cellules tumorales de mélanome et bloque *in vivo* la progression tumorale. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs comme les composés de la présente invention peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Rofstad EK, Halsor EF., *Cancer Res.*, (2000); Yayon A, Ma Y-S, Safran M, Klagsbrun M, Halaban R., *Oncogene*, (1997), vol 14, pp 2999-3009).

Les cellules de gliome produisent *in vitro* et *in vivo* du a-FGF et du b-FGF et possèdent à leur surface différents récepteurs FGFs. Cela suggère donc que ces deux facteurs par un effet autocrine et paracrine jouent un rôle pivot dans la progression de ce type de tumeur. De plus, comme la plupart des tumeurs solides, la progression des gliomes et leur capacité à induire des métastases est très dépendante des processus angiogéniques dans la tumeur primaire. Il a également été montré que des antisens du récepteur FGF-1 bloquent la prolifération d'astrocytomes humains. De plus, des dérivés des naphthalenesulfonates sont décrites pour inhiber les effets cellulaires des a-FGF et b-FGF *in vitro* et l'angiogénèse induite par ces facteurs de croissance *in vivo*. Une injection intracérébrale de ces composés induit une augmentation très significative de l'apoptose et une diminution importante de l'angiogénèse se traduisant par une régression considérable de gliomes chez le rat. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des a-FGF et / ou b-FGF et / ou des récepteurs FGFs, comme les composés de la présente invention, peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Yamada SM, Yamaguchi F, Brown R, Berger MS, Morrison RS, *Glia*, (1999), vol 76, pp28-66; Auguste P, Gürsel DB, Lemièrre S, Reimers D, Cuevas P, Carceller F et al., *Cancer Res.*, (2001), vol 26, pp 61-1717).

Plus récemment le rôle potentiel d'agents pro angiogéniques dans les leucémies et lymphomes a été documenté. En effet de manière générale il a été rapporté que des clones cellulaires dans ces pathologies peuvent être soit détruits naturellement par le

système immunitaire soit basculer dans un phénotype angiogénique qui favorise leur survie puis leur prolifération. Ce changement de phénotype est induit par une sur-expression de facteurs angiogéniques notamment par les macrophages et / ou une mobilisation de ces facteurs à partir de la matrice extracellulaire (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), vol 207, pp106-190). Parmi les facteurs angiogéniques, le b-FGF a été détecté dans de nombreuses lignées cellulaires tumorales lymphoblastiques et hématopoïétiques. Les récepteurs FGFs sont également présents sur la majorité de ces lignées suggérant un possible effet cellulaire autocrine des a-FGF et b-FGF induisant la prolifération de ces cellules. Par ailleurs il a été rapporté que l'angiogénèse de la moelle osseuse par des effets paracrines était corrélée à la progression de certaines de ces pathologies.

De manière plus particulière il a été montré dans les cellules CLL (chronic lymphocytic leukemia) que le b-FGF induit une augmentation de l'expression de protéine anti apoptotique (Bcl2) conduisant à une augmentation de la survie de ces cellules et participe donc de manière importante à leur cancérisation. De plus, les taux de b-FGF mesurés dans ces cellules sont très bien corrélés avec le stade d'avancement clinique de la maladie et la résistance à la chimiothérapie appliquée dans cette pathologie (fludarabine). Ainsi, un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs, comme les composés de la présente invention, peut représenter une thérapie de choix soit seul soit en association avec la fludarabine ou d'autres produits actifs dans cette pathologie (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), vol 207, pp106-190 ; Gabilove JL, *Oncologist*, (2001), vol 6, pp4-7).

Il existe une corrélation entre le processus d'angiogénèse de la moelle osseuse et les "extramedullar disease" dans les CML (chronic myelomonocytic leukemia). Différentes études démontrent que l'inhibition de l'angiogénèse, en particulier par un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs, pourrait représenter une thérapie de choix dans cette pathologie.

La prolifération et la migration de cellules musculaires lisses vasculaires contribuent à l'hypertrophie intimale des artères et joue ainsi un rôle prépondérant dans l'athérosclérose et dans la resténose après angioplastie et endoarterectomie. Des études *in vivo* montrent, après lésion de la carotide par "balloon injury", une production locale de a-FGF et de b-FGF. Dans ce même modèle un anticorps neutralisant anti FGF2 inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et diminue ainsi l'hypertrophie intimale.

Une protéine chimérique FGF2 liée à une molécule telle que la saporine inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires *in vitro* et l'hypertrophie intinale *in vivo* (Epstein CE, Siegall CB, Biro S, Fu YM, FitzGerald D., *Circulation*, (1991), vol 87, pp84-778 ; Waltenberger J., *Circulation*, (1997), pp96-4083).

5 Ainsi, les antagonistes des récepteurs FGFs, tels que les composés de la présente invention représentent une thérapie de choix, soit seul, soit en association avec des composés antagonistes d'autres facteurs de croissance impliqués dans ces pathologies comme le PDGF, dans le traitement des pathologies liées à la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post-angioplastie
10 ou suite à la pose de prothèses endovasculaires (stents) ou lors de pontages aorto-coronariens.

L'hypertrophie cardiaque intervient en réponse à un stress de la paroi ventriculaire induit par une surcharge en terme de pression ou de volume. Cette surcharge peut être
15 la conséquence de nombreux états physio pathologiques comme l'hypertension, l'AC (aortic coarctation), l'infarctus du myocarde, et différents troubles vasculaires. Les conséquences de cette pathologie sont des changements morphologiques, moléculaires et fonctionnels comme l'hypertrophie des myocytes cardiaques, l'accumulation de protéines matricielles et la ré-expression de gènes fœtaux. Le b-FGF est impliqué dans
20 cette pathologie. En effet l'addition de b-FGF à des cultures de cardiomyocytes de rat nouveau-né modifie le profil des gènes correspondants aux protéines contractiles conduisant à un profil de gènes de type fœtaux. De manière complémentaire des myocytes de rat adulte montrent une réponse hypertrophique sous l'effet du b-FGF, cette réponse étant bloquée par des anticorps neutralisants anti b-FGF. Des
25 expériences réalisées *in vivo* sur des souris transgéniques "knock-out" pour le b-FGF, montrent que le b-FGF est le facteur stimulant majeur de l'hypertrophie des myocyte cardiaque dans cette pathologie (Schultz JeJ, Witt SA, Nieman ML, Reiser PJ, Engle SJ, Zhou M et al., *J.Clin. Invest.*, (1999), vol 19, pp104-709).

Ainsi un composé, comme les composés de la présente invention, possédant une
30 activité antagoniste des récepteurs FGFs représente une thérapie de choix dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et toute autre pathologie associée à une dégénérescence du tissu cardiaque. Ce traitement pourrait être réalisé seul ou en association avec les traitements courants (beta-bloquants, diurétiques, antagonistes d'angiotensine, antiarythmiques, anti-calciques, anti-thrombotiques etc...)

35 Les troubles vasculaires dus au diabète se caractérisent par une altération de la réactivité vasculaire et du flux sanguin, une hyperperméabilité, une réponse

proliférative exacerbée et une augmentation des dépôts de protéines matricielles. De manière plus précise le a-FGF et le b-FGF sont présents dans les membranes pré rétinienne de patients ayant des rétinopathies diabétiques, dans les membranes des capillaires sous jacents et dans l'humeur vitrée de malades souffrants de rétinopathies prolifératives. Un récepteur du FGF soluble capable de lier à la fois le a-FGF et le b-FGF est développé dans les troubles vasculaires liés au diabète (Tilton RG, Dixon RAF, Brock TA., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, (1997), vol 84, pp6-1671). Ainsi un composé comme les composés de formule I possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs représente une thérapie de choix soit seul soit en association avec des composés antagonistes d'autres facteurs de croissance impliqués dans ces pathologies comme le VEGF.

L'arthrite rhumatoïde (RA) est une maladie chronique avec une étiologie inconnue. Alors qu'elle affecte de nombreux organes, la forme la plus sévère de RA est une inflammation synoviale des articulations progressive aboutissant à la destruction. L'angiogénèse semble affecter de manière importante la progression de cette pathologie. Ainsi le a-FGF et le b-FGF ont été détectés dans le tissu synovial et dans le fluide articulaire de patients atteints de RA, indiquant que ce facteur de croissance intervient dans l'initiation et / ou la progression de cette pathologie. Dans des modèles de AIA (adjuvant-induced model of arthritis) chez le rat, il a été montré que la sur-expression de b-FGF augmente la sévérité de la maladie alors qu'un anticorps neutralisant anti b-FGF bloque la progression de la RA (Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irida T et al., *J.Immunol.*, (2002), vol 57, pp 168-450 ; Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, *Rheumatol*, (1999), vol.20, pp38-714). Ainsi les composés selon l'invention représentent une thérapie de choix dans cette pathologie.

Les IBD (inflammatory bowel disease) comprennent deux formes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : les UC (ulcerative colitis) et la maladie de Crohn's (CD). Les IBD sont caractérisées par une dysfonction immunitaire se traduisant par une production inappropriée de cytokines inflammatoires induisant l'établissement d'un système micro-vasculaire local. Cette angiogénèse d'origine inflammatoire a pour conséquence une ischémie intestinale induite par vasoconstriction. Des taux circulants et locaux de b-FGF importants ont été mesurés chez des patients atteints de ces pathologies (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiya M, Kkuchi K., *American Journal of Gastroenterology*, (2001), vol 28, pp 96-822 ; Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R.,

Scandinavian Journal of Gastroenterology, (2000), vol 12, pp35-408). Les composés de l'invention présentant une activité anti angiogénique importante dans un modèle d'angiogénèse inflammatoire représentent une thérapie de choix dans ces pathologies.

5 Les récepteurs FGF-1 2 et 3 sont impliqués dans les processus de chronogénèse et osteogénèse. Des mutations conduisant à l'expression de FGFRs toujours activés ont été reliées à un grand nombre de maladies génétiques humaines se traduisant par des malformations du squelette comme les syndromes de Pfeiffer, Crouzon, Apert, Jackson-Weiss et Bear-Stevenson cutis gyrata. Certaines de ces mutations affectant
10 plus particulièrement le récepteur FGF-3 conduisent notamment à des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia); ACH étant la forme la plus courante de nanisme. D'un point de vue biochimique l'activation soutenue de ces récepteurs s'effectue par une dimérisation du récepteur en absence de ligand (Chen L., Adar R. , Yang X. Monsonogo E.O., LI C., Hauschka P.V, Yagon A.
15 and Deng C.X., (1999), *The Journ. Of Clin. Invest.*, vol 104 n° 11, pp 1517-1525). Ainsi les composés de l'invention présentant une activité antagoniste de la liaison du b-FGF au récepteur FGF et inhibant ainsi la dimérisation du récepteur représentent une thérapie de choix dans ces pathologies.

20 Par ailleurs, on connaît que le tissu adipeux est un des rares tissus qui chez l'adulte peut se développer ou régresser. Ce tissu est très vascularisé et un réseau très dense de micro vaisseaux entoure chaque adipocyte. Ces observations ont conduit à tester l'effet d'agent anti angiogéniques sur le développement du tissu adipeux chez l'adulte. Ainsi il apparaît que dans des modèles pharmacologiques chez la souris ob/ob, l'inhibition de
25 l'angiogénèse se traduit par une perte significative de poids des souris (Rupnick MA et al, (2002), *PNAS*, Vol 99 n°16, pp 10730-10735). Ainsi un composé antagoniste des récepteurs FGFs possédant une activité anti angiogénique puissante peuvent représenter une thérapie de choix dans les pathologies liées à l'obésité.

30 Grâce à leur faible toxicité et leurs propriétés pharmacologiques et biologiques, les composés de la présente invention trouvent leur application dans le traitement de tout carcinome ayant un degré de vascularisation important (poumon, sein, prostate, œsophage) ou induisant des métastases (colon, estomac, mélanome) ou étant sensibles
35 au a-FGF ou au b-FGF de manière autocrine ou enfin dans des pathologies de type lymphomes et leucémies. Ces composés représentent une thérapie de choix soit seul soit en association avec une chimiothérapie adaptée. Les composés selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de maladies cardiovasculaires

comme l'athérosclérose, la resténose post angioplastie dans le traitement des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires et l'hypertrophie cardiaque ou de complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques. Les composés selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD. Enfin les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia), comme également dans le traitement de l'obésité.

Les produits selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de la dégénérescence maculaire. Un caractère majeur de la perte de la vision chez l'adulte est la néo-vascularisation et les hémorragies consécutives qui causent des désordres fonctionnels importants au niveau de l'œil et qui se traduisent par une cécité précoce. Récemment, l'étude des mécanismes impliqués dans les phénomènes de néo-vascularisation oculaire a permis de mettre en évidence l'implication de facteur pro-angiogéniques dans ces pathologies. En mettant en œuvre un modèle de néoangiogenèse choroïdienne induite par laser, il a été possible de confirmer que les produits selon l'invention permettent également de moduler la néo-vascularisation de la choroïde.

Par ailleurs, les produits de l'invention peuvent être utilisés dans le traitement ou la prévention des thrombopénies dues notamment à une chimiothérapie anti-cancéreuse. Il a été en effet démontré que les produits de l'invention peuvent améliorer les taux des plaquettes circulantes lors d'une chimiothérapie.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé de formule I selon l'invention ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaitée : orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, transmuqueux, locale ou rectale.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont administrées de préférence par voie orale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, les principes actifs peuvent être administrés sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues.

On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, calorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

La quantité de principe actif à administrer dépend, comme toujours, du degré de progression de la maladie ainsi que de l'âge et du poids du patient.

Les compositions selon l'invention, pour une administration orale, contiennent donc des doses recommandées de 0,01 à 700 mg.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

PREPARATIONS

Préparations I et II

Synthèse de 6-(méthoxyméthyl)-N-méthylnicotinamide et de 6-(méthoxyméthyl)-N,N-diméthylnicotinamide

A 1,56g (42,19 m.moles) d'hydruure de sodium - à 65% en dispersion dans l'huile - dans 23ml de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte à 0°C une solution de 3,21g (21,10 m.moles) de 6-(hydroxyméthyl)nicotinamide [décrit dans *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; (1988), 61(8), 2837-2846] dans 90ml de diméthylformamide et on agite à 0°C pendant 0,5 heure. Toujours à la même température on ajoute ensuite goutte à goutte 2,63ml (42,19 m.moles) d'iodure de méthyle dans 7ml de diméthylformamide. L'introduction terminée, on laisse revenir à température ambiante et on agite pendant 2 heures.

Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et de l'acétate d'éthyle.

La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

On recueille un mélange contenant les deux produits désirés que l'on sépare par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-5 puis 9-1).

Les deux fractions recueillies sont ensuite évaporées.

A) Première fraction : **Préparation I**

6-(méthoxyméthyl)-N,N-diméthylnicotinamide

On obtient 1,27g d'une huile jaune

Rendement : 31%

Spectrométrie de Masse (Mode ES+) MH+ = 195,3

B) Deuxième fraction : **Préparation II**

6-(méthoxyméthyl)-N-méthylnicotinamide

On obtient 1,06g d'une huile jaune

Rendement : 28%

Spectrométrie de Masse (Mode ES+) MH+ = 181,2

Préparation III

Synthèse de [1-méthoxy-N,N,2-triméthylindolizin-6-yl]carboxamide

A une solution de 547mg (6,29 m.moles) de bromure de lithium dans 10ml d'acétonitrile on ajoute 501µl (6,29 m.moles) de chloroacétone et agite 15minutes à température ambiante puis on ajoute 0,94g (4,84 m.moles) de 6-(méthoxyméthyl)-N,N-diméthylnicotinamide, obtenu à la préparation I, dissout dans 10ml d'acétonitrile et chauffé à reflux 24 heures.

Le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est repris par 20ml d'eau et lavé à l'éther éthylique.

Après décantation, on récupère la phase aqueuse, on ajoute 1,34g (9,71 m.moles) de carbonate de potassium et on chauffe à 80°C pendant 2 heures. On ajoute de l'acétate d'éthyle, on décante, on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite.

Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-5).

Après évaporation on recueille 960mg d'un solide jaune.

Rendement : 67%

Point de fusion : 112,5°C

Préparation IV

Synthèse de [1-méthoxy-N,2-diméthylindolizin-6-yl]carboxamide

Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que le composé de la préparation III en utilisant la réaction de Tschitschibabin, en partant de 710mg de 6-(méthoxyméthyl)-N-méthylnicotinamide obtenu dans la préparation II et de chloroacétone. On obtient 1,03g d'un solide jaune.

Rendement : 84%

Point de fusion : 127°C

Préparation V**Synthèse de [8-(benzyloxy)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle**

Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que le composé de la préparation III en utilisant la réaction de Tschitschibabin, en partant de 25,82g de 2-[3-(benzyloxy)pyridin-2-yl]acétate de méthyle [selon *J. Med. Chem.*; (1996), **39**(19), 3636-3658] et de chloroacétone.

On obtient 19,11g d'un solide jaune.

Rendement : 65%

Spectrométrie de Masse (Mode ES+) MH⁺ = 296

Préparation VI**Synthèse de [6-(benzyloxy)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle**

Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que le composé de la préparation III en utilisant la réaction de Tschitschibabin, en partant de 19g de 2-[5-(benzyloxy)pyridin-2-yl]acétate de méthyle [selon *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.*; (1990), **38**(1-12), 17-27] et de chloroacétone. On obtient 15,01g d'un solide orange.

Rendement : 69%

Point de fusion : 143°C

Préparation VII**Synthèse de [N,2-diméthylindolizin-6-yl]carboxamide**

Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que le composé de la préparation III en utilisant la réaction de Tschitschibabin, en partant de 5.4g de 6-méthyl-N-méthylnicotinamide [décrit dans *J. Org. Chem.* ; (1959), **24**, 1189-1191] et de chloroacétone en utilisant la dibutylamine comme base. On obtient 2.04g d'un solide jaune.

Rendement : 32%

Spectrométrie de Masse (Mode ES+) MH⁺ = 189.4

Préparation VIII**Synthèse de [2-méthylindolizin-6-yl]carbamate de tert-butyle**

Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que le composé de la préparation III en utilisant la réaction de Tschitschibabin, en partant de 5.79g de (6-méthylpyridin-3-yl)carbamate de tert-butyle [décrit dans *J. Med. Chem.* ; (2000), **43**, 5017-5029] et de chloroacétone. On obtient 1.96g d'un résidu pâteux.

Rendement : 31%

Spectrométrie de Masse (Mode ES+) MH⁺ = 247.1

Préparation IX

Synthèse de [1-méthoxy-2-méthylindolizin-6-yl]carboxylate de méthyle

Etape A

6-(méthoxyméthyl)nicotinate de méthyle

A une solution de méthylate de sodium obtenue par ajout de 1g (0.044 atome/g) de sodium dans 40 ml de méthanol, on ajoute à température ambiante 5.1g (0.022 mole) de 6-(bromométhyl)nicotinate de méthyle [décrit dans *J. Med. Chem.* ; (2002, 45(23), 5005-5022] dissout dans 60ml de méthanol. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux 2 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous vide et le résidu est repris par une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium et de dichlorométhane. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. On obtient 3.4g d'un solide jaune.

Rendement : 85%

Point de fusion : 33°C

Etape B

A 1.5g (0.0174 mole) de bromure de lithium dans 10ml d'acétone on ajoute 1.46ml (0.0174 mole) de chloroacétone et on agite à température ambiante 15 minutes puis ajoute 1.5g (0.00828 mole) de 6-(méthoxyméthyl)nicotinate de méthyle et porte au reflux une nuit. On ajoute au milieu réactionnel 1.5g (0.0174 mole) de bromure de lithium et 1.46ml (0.0174 mole) de chloroacétone et maintient le reflux 5 heures. On évapore à sec et le résidu obtenu est repris avec un mélange dichlorométhane-méthanol (9-1). L'insoluble obtenu est filtré, puis on ajoute au filtrat 4.62ml (0.033mole) de triéthylamine et agite à température ambiante une heure. Le milieu réactionnel est concentré. Le résidu obtenu est repris au toluène et le produit est purifié par filtration sur lit de silice en éluant au toluène. Après évaporation on obtient 450mg d'un solide jaune.

Rendement : 25%

Point de fusion : 51°C

EXEMPLES

Exemples 1 et 2

5 [8-(benzyloxy)-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle (exemple 1) et

[8-hydroxy-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle (exemple 2)

10 A 19,1g (0,0647 mole) de [8-(benzyloxy)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle dissout dans 100ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 18,1g (0,0841 mole) de chlorure de 3-méthoxy-4-nitrobenzoyl et on agite à température ambiante pendant 60 heures.

15 Le milieu réactionnel est évaporé à sec. On recueille un mélange de deux produits que l'on sépare par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de toluène-acétate d'éthyle (9-1). Cette séparation est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane et de méthanol (9-1).

On évapore ensuite chacune des deux fractions :

20 A) PREMIERE FRACTION

[8-(benzyloxy)-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle

On obtient 8,71g d'un solide orange.

Rendement : 28%

25 Point de fusion : 125°C

B) DEUXIEME FRACTION

[8-hydroxy-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle

30 On obtient 7,68g d'un solide orange.

Rendement : 31%

Point de fusion : 150°C

35 Exemples 3 à 17

En procédant selon la préparation décrite ci-dessus, on synthétise les composés de formule I, décrits dans le Tableau I ci-dessous, par benzylation de la position 3 des indolizines, diversement substituées en position 1, 2, 6, 7, et 8, avec les chlorures de benzoyl substitués adéquats.

TABLEAU I

Exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement (%)	Point de Fusion (°C) ou Spectro de Masse (Mode ES+)
3	6-O-Bn	CO ₂ Me	Me	OMe	NO ₂	93	179 °C
4	7-Me	CO ₂ Me	Me	OMe	NO ₂	85	152 °C
5	6-CONHMe	OMe	Me	OMe	NO ₂	97,5	MH+ = 398,2
6	6-CONHMe	OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	56	241 °C
7	6-CONMe ₂	OMe	Me	OMe	NO ₂	95	128 °C
8	6-CONMe ₂	OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	78,5	MH+ = 506,2
9	6-OMe	OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	60	MH+ = 465,1
10	6- CO ₂ Me	OMe	Me	OMe	NO ₂	85	211°C
11	6- CONHMe	H	Me	OMe	NO ₂	77	236°C
12	6-CONH ₂	H	Me	OMe	NO ₂	76	286°C
13	6-CONH ₂	H	Me	CO ₂ Me	NO ₂	99	240°C
14	6- CO ₂ Me	H	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	72	215°C
15*	6-NH-BOC	H	Me	OMe	NO ₂	59	104°C
16	H	H	Me	CO ₂ Me	NO ₂	88	168°C
17	H	H	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	37	167°C

5 * benzoylation en présence de triéthylamine (1 équivalent)

Bn = benzyle

Me = méthyle

BOC = *tert*-butyloxycarbonyle

10

Exemple 18

[1-méthoxy-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-6-yl]carboxamide

Etape A

15

Acide [1-méthoxy-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-6-yl]carboxylique

20

A 440mg (0.0011 mole) de [1-méthoxy-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-6-yl]carboxylate de méthyle (obtenu à l'exemple 10) dans 10ml de méthanol on ajoute 1.21ml (0.00121 mole) de soude 1N et agiter à température ambiante une nuit. Le milieu réactionnel est concentré sous vide et le résidu est repris avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis acidifiée avec

1.21ml d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché. On obtient 280mg d'un solide orange.

Rendement : 66%

Point de fusion : 287°C

5

Etape B

A 260mg (0.66 m.mole) d'acide [1-méthoxy-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-6-yl]carboxylique dans 5ml de *N,N*-diméthylformamide on ajoute 104µl (0.74 m.mole) de triéthylamine puis 330mg (0.74 m.mole) de benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) et agite une heure à température ambiante. On ajoute au milieu réactionnel 0.9ml (2.71 m.moles) d'une solution d'ammoniac 3N dans le tétrahydrofurane et on laisse agiter à température ambiante une nuit. On ajoute de l'eau et une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. On extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le résidu solide obtenu est repris à l'éther isopropylique, filtré, lavé à l'éther isopropylique puis séché. On obtient 210mg d'un solide rouge.

10

15

Rendement : 81%

Point de fusion : 244°C

20

Exemple 19

[8-méthoxy-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle

25

A un mélange de 705mg (1,84 m.mole) de [8-hydroxy-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle obtenu à l'exemple 2, dans 10ml d'acétone avec 330mg (2,39 m.mole) de carbonate de potassium on ajoute 0,19ml (2,02 m.mole) de diméthylsulfate et on chauffe à 60°C pendant 6 heures.

Le milieu est évaporé. L'huile obtenue est reprise à l'acétate d'éthyle et à l'eau.

30

La phase organique est décantée, lavée à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris à l'éther isopropylique, filtré, lavé à l'éther isopropylique puis séché. On recueille 649mg d'un solide jaune.

Rendement : 88%

35

Point de fusion : 73°C

Exemples 20 et 21

En procédant selon la préparation décrite ci-dessus, on synthétise les composés de formule Ii, décrits dans le Tableau II ci-dessous, par O-alkylation de l'hydroxy sur la position 8 des indolizines diversement substituées avec les halogénures d'alkyles adéquats.

TABLEAU II

Exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement (%)	Point de Fusion (°C)
20	8-OCH ₂ CO ₂ Et	CO ₂ Me	Me	OMe	NO ₂	98	191
21	8-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	CO ₂ Me	Me	OMe	NO ₂	55	186

Exemple 22

(3-méthoxy-4-nitrophényl)[1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylindolizin-3-yl]méthanone

ETAPE A

(3-méthoxy-4-nitrophényl)(2-méthylindolizin-3-yl) méthanone

Ce composé est obtenu en procédant selon la préparation décrite dans l'exemple 1, par benzylation de la 2-méthylindolizine, décrite dans *Pharmazie* ; (1980), vol 35(4), pp 203-204, avec le chlorure de 3-méthoxy-4-nitrobenzyle.

On obtient 6,52g d'un solide orange.

Rendement : 92%

Point de fusion : 161°C

ETAPE B

(3-méthoxy-4-nitrophényl)(1-bromo-2-méthylindolizin-3-yl) méthanone

A 5,47g (17,63 m.moles) de (3-méthoxy-4-nitrophényl)(2-méthylindolizin-3-yl) méthanone, obtenu à l'étape A ci-dessus, dans 56ml de dioxanne, on ajoute goutte à goutte une solution de 993µl (19,39 m.moles) de brome dans 35ml de dioxanne en maintenant le milieu réactionnel à température ambiante. L'introduction terminée on agite 1 heure de plus à la même température.

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec une

solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

Le résidu est repris au dichlorométhane et le produit est purifié par filtration sur un lit de gel de silice.

5 Après évaporation on recueille 6,75g d'un solide jaune.

Rendement : 98%

Point de fusion : 166°C

ETAPE C

10 **(3-méthoxy-4-nitrophényl)[1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylindolizin-3-yl]
méthanone**

15 A 500mg (1,28 m.mole) de (3-méthoxy-4-nitrophényl)(1-bromo-2-méthylindolizin-3-yl) méthanone, obtenu à l'étape B précédente, dans 4,3ml de diméthoxyéthane, sous atmosphère d'argon, en présence de 3ml d'une solution aqueuse 1N de carbonate de sodium, on ajoute 59,4mg (0,05 m.mole) de tetrakis(triphénylphosphine)palladium(0)
20 puis 238mg (1,57 m.mole) d'acide 4-méthoxyphénylboronique et on chauffe à reflux pendant 2 heures.

Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle.

20 La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de toluène et d'acétate d'éthyle (92-8).

Après évaporation on recueille 500mg d'un solide orange.

Rendement : 93,5%

25 Point de fusion : 169°C

Exemples 23 à 29

En procédant selon la préparation décrite ci-dessus (Exemple 22 Etape B), on synthétise les composés de formules Ik, décrits dans le Tableau III ci-dessous, par bromation des composés de formule I (avec R₁ = H) avec du brome.

TABLEAU III

Exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement (%)	Point de Fusion (°C)
23	6-CONHMe	Br	Me	OMe	NO ₂	100	déc.205
24	6-CONH ₂	Br	Me	OMe	NO ₂	100	277
25	6-CONH ₂	Br	Me	CO ₂ Me	NO ₂	85	242
26	6-CO ₂ Me	Br	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	88	241
27**	6-NH-BOC	Br	Me	OMe	NO ₂	98	117
28	H	Br	Me	CO ₂ Me	NO ₂	88	187
29	H	Br	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	98	168

** la bromation est effectuée en présence d'acétate de sodium

Exemples 30 à 46

En procédant selon la préparation décrite dans l'Exemple 22 Etape C, on synthétise les composés de formules II, décrits dans le Tableau IV ci-dessous, par couplage de type Suzuki des composés bromés de formule générale Ik avec des dérivés phenylboroniques ou hétéroarylboroniques en faisant varier les conditions expérimentales (catalyseurs, ligands, bases) selon les composés à obtenir.

TABLEAU IV

EX	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Catalyseur/Ligand/ Base	Rdt (%)	PF (°C)
30	H	Ph-3-OMe	Me	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ /Na ₂ CO ₃	95	65
31	H	Ph-3-OMe	Me	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ /Na ₂ CO ₃	65	187
32	H	Ph-2,3,4- triOMe	Me	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ /Na ₂ CO ₃	23	157
33	H	Ph-3,4,5- triOMe	Me	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ /Na ₂ CO ₃	51	195
34	6-CONH ₂	Ph-4-OMe	Me	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ /Na ₂ CO ₃	51	243
35	6-CONH ₂	Ph-4-OMe	Me	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ /Na ₂ CO ₃	76	267
36	6- CONHMe	Ph-4-OMe	Me	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ /Na ₂ CO ₃	93	227
37	6-NH- BOC	Ph-4-OMe	Me	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ /Na ₂ CO ₃	91	104
38	H	3-thiényl	Me	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ /Na ₂ CO ₃	89	192
39	H	3-furyl	Me	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ /Na ₂ CO ₃	68	152
40	H	2-thiényl	Me	OMe	NO ₂	Pd ₂ dba ₃ , Pd(tBu ₃) ₂ Na ₂ CO ₃	65	154
41*	H	4-pyridyl	Me	OMe	NO ₂	PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ Na ₂ CO ₃	55	213
42*	H	3-pyridyl	Me	OMe	NO ₂	PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ Na ₂ CO ₃	65	213
43**	H	Ph-4-OMe	Me	CO ₂ Me	NH ₂	Pd(PPh ₃) ₄ /Na ₂ CO ₃	89	187
44**	6- CO ₂ Me	Ph-4-OMe	Me	CO ₂ Me	NH ₂	Pd(PPh ₃) ₄ /Na ₂ CO ₃	57	198
45**	H	3-thiényl	Me	CO ₂ Me	NH ₂	Pd(PPh ₃) ₄ /Na ₂ CO ₃	43	189
46**	H	2-thiényl	Me	CO ₂ Me	NH ₂	Pd ₂ dba ₃ , Pd(tBu ₃) ₂ K ₃ PO ₄	81	162

5 Ph = phényle

Bu = butyle

* on utilise les dérivés pinacol boronates au lieu des acides boroniques correspondants

** perte du groupement protecteur trifluoroacétyl au cours de la synthèse en milieu basique

10 **Exemple 47**

[7-{N-(*tert*-butoxycarbonyl)amino}-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthyl-
indolizin-1-yl]carboxylate de benzyle

ETAPE A

15 **Bromure de 4-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[2-(3-méthoxy-4-nitrophényl)-2-
oxoéthyl]pyridinium**

On ajoute 2,90g (10,6 m.moles) de 2-bromo-1-(3-méthoxy-4-nitrophényl)-1-éthanone [décrit dans *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1962), pp2255-2261] par portion à 2,07g (10,6 m.moles) de 4-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pyridine [décrit dans *Tetrahedron*; (2001), vol 57(43), pp9033-9044] en suspension dans 10ml d'acétonitrile et 20ml d'acétone. Le milieu réactionnel devient homogène en agitant à température ambiante puis une précipitation apparaît. On agite 1 heure à température ambiante. Le précipité formé est filtré, lavé à l'acétone et séché. On obtient 4,60g d'une poudre blanche.

Rendement : 93%

Point de fusion : 224°C

ETAPE B

A une solution de 5,0g (10,67 m.moles) de bromure de 4-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[2-(3-méthoxy-4-nitrophényl)-2-oxoéthyl]pyridinium dans 40ml diméthylformamide, on ajoute successivement 9,4g (53,38 m.moles) de crotonate de benzyle, 1,8ml (12,8 m.moles) de triéthylamine et 3,7g (42,68 m.moles) d'oxyde de manganèse. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 90 °C pendant 4 heures puis filtré sur lit de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est versé sur de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/acétate d'éthyle (95/5 à 70/30). On obtient 2,6g d'une poudre orange.

Rendement : 44%

Point de fusion : 95°C

Exemple 48

[7-{*N*-(éthoxycarbonyl)amino}-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de benzyle

ETAPE A

Bromure de 4-[*N*-(éthoxycarbonyl)amino]-1-[2-(3-méthoxy-4-nitrophényl)-2-oxoéthyl]pyridinium.

Ce composé est préparé selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 47 Etape A par quaternisation de 1,21g (7,33 m.moles) de 4-pyridinylcarbamate d'éthyle [décrit dans *J. Chem. Soc.*; (1962), 2379-2381] avec la 2-bromo-1-(3-méthoxy-4-

nitrophényl)1-éthanone dans le dichlorométhane. On obtient 3,24g d'un précipité blanc.

Rendement : 100%

Spectrométrie de masse (Mode ES+) $MH^+ = 360,3$

5

ETAPE B

Ce composé est préparé selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 47 Etape B à partir de 1,8g (4,1 m.moles) de bromure de 4-[N-(éthoxycarbonyl)amino]-1-[2-(3-méthoxy-4-nitrophényl)-2-oxoéthyl]pyridinium avec le crotonate de benzyle en présence d'oxyde de manganèse comme oxydant. On obtient 573mg d'une poudre jaune.

10

Rendement : 26%

Point de fusion : 182°C

15

Exemple 49

[7-amino-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de benzyle

À 8,34g (14,9 m.moles) de [7-N-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de benzyle en solution dans 40ml dichlorométhane, on ajoute 26ml d'acide trifluoroacétique. On agite la solution pendant 2 heures à température ambiante, on verse le milieu réactionnel sur une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. On filtre le solide rouge brique obtenu et on le lave abondamment à l'eau puis on le sèche. Le produit est adsorbé sur silice et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec dichlorométhane-méthanol (97-3). On obtient 6,3g d'un solide rouge.

20

25

Rendement : 92%

Point de fusion : 260-274°C (décomposition)

30

Exemple 50

(4-amino-3-méthoxyphényl)[6-amino-1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylindolizin-3-yl]méthanone

Ce composé est préparé selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 49 par déboculation du [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylindolizin-6-yl]carbamate de *tert*-butyle avec de l'acide trifluoro acétique

35

On obtient 317mg d'un solide jaune.

Rendement : quantitatif

Point de fusion : 182°C

5 **Exemple 51**

[7-(acétylamino)-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylate de benzyle

10 Une suspension de 1,5g (3,26 m.moles) de [7-amino-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylate de benzyle dans 10ml d'anhydride acétique est chauffée à 100 °C pendant 15 minutes.

Le mélange devient homogène. Le mélange réactionnel est refroidi puis le précipité formé est filtré.

15 Le solide obtenu est lavé avec du dichlorométhane et de l'éther isopropylique puis adsorbé sur silice et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de toluène et d'acétate d'éthyle (100/0 à 50/50).

On obtient 994mg d'un solide orange.

Rendement : 61 %

Point de fusion : 227 °C

20

Exemple 52

[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthyl-7-[(méthylsulfonyl)amino]]indolizin-1-yl]carboxylate de benzyle

25 A 1,22g (2,66 m.moles) de [7-amino-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylate de benzyle dans 15ml de pyridine, on ajoute 410µl (5,32 m.moles) de chlorure de mésyle. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 2,5 heures, puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite.

30 Le résidu obtenu est dissout dans du dichlorométhane et lavé avec une solution molaire d'acide chlorhydrique.

Après décantation, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

35 Le produit est adsorbé sur silice et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (9/1). On obtient 348mg d'une poudre marron.

Rendement : 24 %

Point de fusion : 221 °C

5 **Exemple 53**

[7-[(*N-tert*-butoxycarbonyl)(*N*-méthyl)amino]-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de benzyle

10 A 1,33g (2,34 m.moles) de [7-[(*N-tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de benzyle dans 10ml de tétrahydrofurane, on ajoute par portion 154mg (3,54 m.moles) d'hydrure de sodium (60% en dispersion dans l'huile) à température ambiante.

Après 15 minutes, on ajoute à la solution 220µl (3,54 m.moles) d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est agité à 40°C pendant 2 heures, puis refroidi et versé dans une solution molaire d'acide chlorhydrique puis extrait à l'acétate d'éthyle.

15 La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit est adsorbé sur silice et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec dichlorométhane/méthanol (9/1). On obtient 505mg d'un solide orange.

Rendement : 64 %

20 Point de fusion : 117 °C

Exemple 54

[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthyl-7-(méthylamino)indolizin-1-yl]carboxylate de benzyle

25 Ce composé est obtenu selon le même procédé que le composé de l'exemple 49 par déprotection de la fonction amino de 849 mg (1,48 m.mole) de [7-[(*N-tert*-butoxycarbonyl)(*N*-méthyl)amino]-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de benzyle avec de l'acide trifluoroacétique. On obtient 549mg d'une poudre orange.

30 Rendement : 78%

Point de fusion : 228°C

Exemple 55**[7-(diméthylamino)-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylate de benzyle**

5 A 525mg (1,11 m.mole) de [3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthyl-7-méthylaminoindolizin-1-yl]carboxylate de benzyle en solution dans 10ml de diméthylformamide, on ajoute par portions 80mg (1,67 m.mole) d'hydrure de sodium (60% en dispersion dans l'huile) à température ambiante. Après 10 minutes, on ajoute 138µl (2,22 m.moles) d'iode de méthyle au mélange réactionnel. On agite à 40°C
10 pendant 2 heures, on verse dans une solution molaire d'acide chlorhydrique puis on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris dans du dichlorométhane et filtré. On obtient 439mg d'un solide orange clair.

15 Rendement : 81 %

Point de fusion : 167 °C

Exemple 56

20 **(4-amino-3-méthoxyphényl)[1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylindolizin-3-yl] méthanone**

A 460mg (1,1 m.mole) de (3-méthoxy-4-nitrophényl)[1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylindolizin-3-yl] méthanone, composé de l'exemple 22, dans 9ml d'éthanol, on ajoute 92mg de Pd/C à 10% puis 1,12ml (10,05 m.moles) de cyclohexène et on
25 chauffe à reflux 4 heures. Le milieu réactionnel est refroidi, filtré sur talc et lave le catalyseur au dichlorométhane. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de toluène et d'acétate d'éthyle (9-1 puis 8-2).

On obtient 400mg d'une poudre jaune.

30 Le produit est salifié par dissolution de la poudre précédemment obtenue dans le dioxanne puis ajout de 1,18ml (1,2 équivalent) d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. Après addition d'éther éthylique, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éther éthylique puis séché. On recueille 400mg d'une poudre jaune sous forme de chlorhydrate.

35 Rendement : 94%

Point de fusion : 222,5°C

Exemples 57 à 66

En procédant selon la préparation décrite ci-dessus, on synthétise les composés décrits dans le Tableau V ci-dessous, par réduction de la fonction nitro des composés de formule Ia avec le cyclohexène en présence de Pd/C à 10% comme catalyseur.

TABLEAU V

Exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt (%)	Sels	Point de fusion °C
57	H	Ph-3-OMe	Me	OMe	NH ₂	94	HCl, 0,35 H ₂ O	219
58	6-CONHMe	OMe	Me	OMe	NH ₂	97	HCl, 0,6 H ₂ O	231
59	6-CONMe ₂	OMe	Me	OMe	NH ₂	70	HCl	222,5
60	7-Me	CO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	97	-	162
61	8-OMe	CO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	85	HCl	190
62	8-OCH ₂ CO ₂ Et	CO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	81	-	136
63	6-CONH ₂	OMe	Me	OMe	NH ₂	86	0.8HCl	198
64	6-CO ₂ Me	OMe	Me	OMe	NH ₂	90	-	193
65	6-CONH ₂	Ph-4-OMe	Me	CO ₂ Me	NH ₂	65	-	275
66	H	Ph-3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	42	Na, 1.5 H ₂ O	253

Exemple 67

[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-(benzyloxy)-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylate de méthyle

A 441mg (0,93 m.mole) de [6-(benzyloxy)-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylate de méthyle en solution dans un mélange de 4ml d'eau et 8ml d'éthanol, on ajoute 0,4ml d'acide acétique et 200mg de fer.

On chauffe à 70°C pendant 3 heures puis on laisse revenir à température ambiante avant de verser le milieu réactionnel sur de l'eau et d'extraire au dichlorométhane.

La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Les 410mg de solide jaune sont salifiés sous forme de chlorhydrate.

On obtient un solide jaune (chlorhydrate)

Rendement : 80%

Point de fusion : 204°C

Exemples 68 et 69

En procédant selon la préparation décrite ci-dessus, on synthétise les composés décrits dans le Tableau VI ci-dessous, par réduction de la fonction nitro des composés de formule Ia avec le fer et l'acide acétique dans l'éthanol

TABLEAU VI

Exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt (%)	Sels	Point de fusion °C
68	H	4-pyridyl	Me	OMe	NH ₂	99	2HCl, 2.6 H ₂ O	216
69	H	3-pyridyl	Me	OMe	NH ₂	89	2HCl, 2.25 H ₂ O	212

Exemple 70**[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylindolizin-6-yl]carboxamide**

A 880mg (1.92 m.mole) de [3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylindolizin-6-yl]carboxamide dans 15ml de méthanol et 13ml de dichlorométhane, on ajoute d'abord 184mg de Pd/C à 10% en suspension dans 4ml de méthanol puis 470µl (9.60 m.moles) d'hydrate d'hydrazine et on agite à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est filtré sur talc et on lave le catalyseur au méthanol.

Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane - méthanol (98-2) puis (95-5). On concentre sous pression réduite les fractions pures et on recueille 610mg d'une poudre jaune.

Le produit est salifié par ajout d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. Après addition d'éther éthylique, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éther éthylique puis séché. On recueille un solide jaune sous forme de chlorhydrate hydraté (1.35 H₂O).

Rendement : 74%

Point de fusion : 213°C

Exemple 71 à 77

En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 70, on synthétise les composés décrits dans le Tableau VII ci-dessous, par réduction de la fonction nitro des composés de formule Ia avec l'hydrate d'hydrazine en présence de Pd/C à 10% comme catalyseur.

TABLEAU VII

Exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt (%)	Sels	Point de fusion (°C)
71	H	Ph-3,4,5-triOMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	77	Na, 1.6H ₂ O	311
72	H	Ph-2,3,4-triOMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	85	Na, 2H ₂ O	279
73	H	3-thiényl	Me	OMe	NH ₂	81	HCl, 0.2 H ₂ O	212
74	H	3-furyl	Me	OMe	NH ₂	95	HCl, 1H ₂ O	Déc. 216
75	H	2-thiényl	Me	OMe	NH ₂	85	0.7HCl, 0.1H ₂ O	219
76	6-CONHMe	Ph-4-OMe	Me	OMe	NH ₂	41	HCl, 1.8H ₂ O	Déc. 238
77	6-NH ₂	Ph-4-OMe	Me	OMe	NH ₂	60	2HCl, 0.25 H ₂ O	187

Exemple 78

[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-hydroxy-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle

A 1,0g (2,17 m.moles) de [6-(benzyloxy)-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylate de méthyle en suspension dans 30ml de diméthylformamide et 30ml de tétrahydrofurane, on ajoute 100mg de Pd/C (10%). On agite le mélange réactionnel sous 10 bars d'hydrogène pendant 48 heures.

On réalise une ultrafiltration (filtre Millipore™ 5µM) et on lave le catalyseur avec du diméthylformamide.

On concentre le filtrat sous pression réduite pour obtenir 780mg d'un solide jaune.

Rendement : 91%

Point de fusion : 184°C

Exemple 79

Acide [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-hydroxy-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylique

Ce composé est obtenu selon le même procédé que le composé de l'exemple 78 ci-dessus par débenzylation de la fonction hydroxy et réduction de la fonction nitro, par hydrogénation catalytique sous pression du composé de l'exemple 97

On obtient un solide jaune que l'on salifie sous forme de sel de sodium.

5 On obtient un solide jaune (sel de Na, 1,5H₂O)

Rendement : 70%

Point de fusion : 214°C

10 Exemple 80

Acide [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)- 8 {2-(diméthylamino) éthoxy}-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylique

Ce composé est obtenu selon le même procédé que le composé de l'exemple 78 par réduction de la fonction nitro, par hydrogénation catalytique sous pression du composé de l'exemple 98.

15

On obtient un solide jaune salifié sous forme de sel de lithium hydraté (2,3H₂O).

Rendement : 76%

Point de fusion : 178°C

20

Exemple 81

[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-méthoxy-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle

A 460mg (1,29 m.mole) de [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-hydroxy-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle en suspension dans 20ml d'acétone, on ajoute 503mg (1,54 m.mole) de carbonate de césium et 123µl (1,29 m.mole) de diméthylsulfate.

25

Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes puis versé sur de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle.

30

La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite.

Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (100/0 à 98/2).

On obtient 470mg d'un solide jaune.

35

Rendement : 98%

Point de fusion : 95°C

Exemple 82

[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle

5 Ce composé est obtenu en procédant selon la préparation décrite dans l'exemple ci-dessus, par alkylation de [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-hydroxy-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylate de méthyle avec le bromoacétate d'éthyle.

On obtient une poudre jaune.

Rendement : 84%

10 Point de fusion : 192°C

Exemple 83

acide [7-(acétylamino)-3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylique

15

A 855mg (1,76 m.mole) de [7-(acétylamino)-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylate de benzyle en suspension dans 9ml de diméthylformamide, on ajoute 450 mg de Pd/C (10%).

On agite le mélange réactionnel sous 10 bars d'hydrogène pendant 5 heures.

20

On filtre sur un lit de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (9-1) puis on concentre le filtrat pour obtenir un solide jaune qui est repris dans l'éthanol, puis filtré et séché.

On obtient 561 mg d'une poudre jaune que l'on met en suspension dans 6 ml de méthanol puis on ajoute 1,40 ml de soude 1N (1 équivalent).

25

La solution est concentrée sous pression réduite et le solide obtenu est lavé à l'acétone.

Après séchage, on obtient 596mg d'un solide vert (sel de Na, 3,7 H₂O).

Rendement : 84%

Point de fusion : 288-291°C (décomposition)

30

Exemple 84 à 88

En procédant selon la procédure décrite ci-dessus, on synthétise les composés décrits dans le tableau VIII ci-dessous par hydrogénation sous pression de l'ester benzylique de R₁ et réduction du nitro de R₃ ou R₄

35

TABLEAU VIII

Exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt %	sel	Point de fusion °C
84	7-NH ₂	CO ₂ H	Me	OMe	NH ₂	84%	Na, 1,0 H ₂ O	255-259
85	7-NHCO ₂ Et	CO ₂ H	Me	OMe	NH ₂	83%	Na, 2,05 H ₂ O	257
86	7-NHSO ₂ Me	CO ₂ H	Me	OMe	NH ₂	88%	Na, 2,35 H ₂ O	207-213
87	7-NHMe	CO ₂ H	Me	OMe	NH ₂	42%	Na, 2,0 H ₂ O	209-219
88	7-NMe ₂	CO ₂ H	Me	OMe	NH ₂	83%	Na, 3,2 H ₂ O	222-227

5

Exemple 89**Acide 2-[[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-1-(méthoxycarbonyl)-2-méthylindolizin-6-yl]oxy]acétique**

10

A 600mg (1,36 m.mole) de [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle en solution dans 20ml de dioxanne on ajoute 272mg (6,81 m.moles) de soude en pastilles et on chauffe à reflux pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau et la solution obtenue est acidifiée à pH 3-4 avec une solution aqueuse à 10% d'hydrogénosulfate de potassium puis extrait à l'acétate d'éthyle.

15

La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

Les 398mg de solide jaune obtenu sont ensuite salifiés, sous forme de sel de sodium.

On obtient un solide jaune (sel de Na, 1,5H₂O)

Rendement : 68%

20

Point de fusion : 182°C

Exemple 90

25

Acide [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-6-yl]carboxylique

A 225mg (0.61 m.mole) de [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-6-yl]carboxylate de méthyle dans un mélange de 20ml de méthanol-dioxanne (1-1), on ajoute 2.01ml (2.01 m.moles) de soude 1N et chauffe à 50°C pendant 6 heures.

30

Le milieu réactionnel est concentré sous vide et le résidu est repris avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée, lavée à l'acétate d'éthyle puis acidifiée avec 2ml d'acide chlorhydrique 1N.

Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis séché.

Les 189mg de solide orange obtenu sont ensuite salifiés, sous forme de sel de sodium.

On obtient un solide orange (sel de Na)

5 Rendement : 87%

Point de fusion : 290°C

Exemple 91

10 **Acide [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-(benzyloxy)-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylique**

A 800mg (1,79 m.mole) de [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-(benzyloxy)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle en solution dans 30ml de dioxane et 10ml de méthanol on ajoute 358mg (8,95 m.moles) de soude en pastilles et on chauffe
15 à reflux pendant 16 heures.

Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau et la solution obtenue est acidifiée à pH 5 avec une solution aqueuse à 10% d'hydrogénosulfate de potassium.

Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis séché. Les 760mg de solide jaune
20 obtenu sont ensuite salifiés, sous forme de sel de sodium.

On obtient un solide jaune (sel de Na)

Rendement : 98%

Point de fusion : 258°C

Exemples 92 et 93

25 En procédant selon la procédure décrite ci-dessus, on synthétise les composés de formule Ij décrits dans le tableau IX ci-dessous par saponification de la fonction ester contenue dans le substituant R₁ des composés de formule Ib avec de la soude.

TABLEAU IX

Exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt %	sel	Point de fusion °C
92	7-Me	CO ₂ H	Me	OMe	NH ₂	89	Na, 1,35 H ₂ O	295
93	8-OMe	CO ₂ H	Me	OMe	NH ₂	91	Na, 0,9 H ₂ O	201

5

Exemple 94**Acide [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-(carbométhoxy)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylique**

10 A 800mg (1,81 m.mole) de [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle en solution dans 40ml de dioxanne et 20ml de méthanol on ajoute 1,81g (45,40 m.moles) de soude en pastilles et on chauffe à reflux pendant 72 heures. Le milieu réactionnel est refroidi puis acidifié à pH 5 avec une solution aqueuse à 10% d'hydrogénosulfate de potassium. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis séché. Les 390mg de solide jaune obtenu

15 sont ensuite salifiés, sous forme de sel de sodium.

On obtient un solide jaune (disel de Na, 4H₂O)

Rendement : 54%

Point de fusion : 273°C

20

Exemple 95**Acide [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-8-(carbométhoxy)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylique**

25 Ce composé est obtenu en procédant selon la préparation décrite dans l'exemple 94 ci-dessus, par saponification des 2 fonctions ester du composé [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-8-(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle avec de la soude.

On obtient après salification une poudre jaune (disel de Na, 3H₂O)

30

Rendement : 45%

Point de fusion : 268°C

Exemple 96

Acide [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-(méthoxy)-2-méthylindolizin-1-yl] carboxylique

A 420mg (1,14 m.mole) de [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-(méthoxy)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle dissous dans 12ml de dioxanne, on ajoute
5 48mg (11,4 m.moles) d'hydroxyde de lithium.

Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 13 heures puis refroidi à température ambiante, versé dans de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La solution aqueuse est acidifiée jusqu'à pH 5 par ajout d'une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium à 10%. On extrait avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique
10 avec une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium puis on la concentre sous pression réduite. Les 232mg de solide jaune sont ensuite salifiés sous forme de sel de sodium, 1,5H₂O

Rendement : 80%

Point de fusion : 242°C

Exemples 97 et 98

En procédant selon la procédure décrite ci-dessus, on synthétise les composés de formule Ij décrits dans le tableau X ci-dessous par saponification de la fonction ester
20 contenue dans le substituant R₁ des composés de formule Ia avec de la soude.

TABLEAU X

Exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt %	Point de fusion °C
97	6-OBn	CO ₂ H	Me	OMe	NO ₂	89%	193
98	8-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	CO ₂ H	Me	OMe	NO ₂	91%	198

Exemple 99

acide 2-amino-5-({1-méthoxy-2-méthyl-6-[(méthylamino)carbonyl]indolizin-3-yl}carbonyl)benzoïque

A 710mg (1,44 m.moles) de 5-({1-méthoxy-2-méthyl-6-[(méthylamino)carbonyl]indolizin-3-yl}carbonyl)-2-[2,2,2-trifluoroacétyl]amino] benzoate de méthyle en solution dans 12ml de dioxanne, on ajoute 3,03ml d'une solution de soude 1N. On chauffe le milieu réactionnel à 60°C pendant 16 heures, puis laissé revenir à température ambiante et concentre sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, et
30

on lave à l'éther éthylique. Après décantation, on acidifie la phase aqueuse avec une solution molaire d'acide chlorhydrique et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Les 400mg de solide jaune sont ensuite salifié sous forme de sel de sodium dihydraté (2 H₂O).

Rendement : 73%

Point de fusion : 311°C

Exemples 100 et 101

En procédant selon la procédure décrite ci-dessus, on synthétise les composés de formule Ie décrits dans le tableau XI ci-dessous par hydrolyse basique de la fonction ester et déprotection de la fonction amino contenue dans les substituant R₃ et/ou R₄ des composés de formule Ic avec de la soude.

TABLEAU XI

Exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt %	sel	Point de fusion °C
100	6-CONMe ₂	OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	80	Na, 3H ₂ O	288
101	6-OMe	OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	31	Na, 4,4H ₂ O	318

Exemple 102

Acide 2-amino-5-{{2-méthyl-1-(2-thiényl)indolizin-3-yl}carbonyl}benzoïque

A 0.29g (0.74 m.mole) de 2-amino-5-{{2-méthyl-1-(2-thiényl)indolizin-3-yl}carbonyl}benzoate de méthyle dans un mélange de 16ml de dioxane-méthanol (1-1) on ajoute 2.34ml (2.34 m.moles) de soude 1N et chauffe à 70°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est repris à l'acide chlorhydrique 1N et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. On purifie le produit par chromatographie flash sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane-méthanol (98-2). Les 280mg de solide jaune obtenu sont ensuite salifiés sous forme de sel de sodium, 1.25 H₂O

Rendement : quantitatif

Point de fusion : 294°C

Exemples 103 à 109

En procédant selon la procédure décrite ci-dessus, on synthétise les composés de formule Ie décrits dans le tableau XII ci-dessous par saponification de la fonction ester contenue dans les substituant R₃ ou R₄ des composés de formule Ib et éventuellement de la fonction ester du substituant R avec de la soude 1N.

TABLEAU XII

Exemple	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt %	sel	Pt de fusion °C
103	H	3-thiényl	Me	CO ₂ H	NH ₂	61	Na, 1.5H ₂ O	304
104	H	Ph-4-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	95	Na, 2.5H ₂ O	298
105	6-CONH ₂	Ph-4-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	75	Na, 1.9H ₂ O	283
106	H	Ph-3-OMe	Me	CO ₂ H	NO ₂	98	-	128
107	H	Ph-3,4,5-triOMe	Me	CO ₂ H	NO ₂	98	-	253
108	H	Ph-2,3,4-triOMe	Me	CO ₂ H	NO ₂	99	-	116
109	6-CO ₂ H	Ph-4-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	44	2Na	355

Exemple 110**2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzamide**

A 500mg (14,4 m.moles) 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl] benzoate de sodium dans 8ml de diméthylformamide, on ajoute 702,4mg (15,9 m.moles) de benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) et agite une heure à température ambiante puis on fait barboter dans le milieu réactionnel un courant d'ammoniac pendant 5 minutes et on laisse agiter à température ambiante une nuit.

On ajoute de l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On purifie le produit par chromatographie flash sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (99-1 puis 98-2).

Après évaporation on cristallise le produit dans l'éther éthylique. On obtient 310mg d'une poudre jaune.

Rendement : 67%

Point de fusion : 156°C

Exemple 111**2-amino-N-hydroxy-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzamide**

5 Ce composé est obtenu en procédant selon la préparation décrite dans l'exemple 110 ci-dessus, par couplage de l'hydroxylamine sur la fonction acide du composé 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl] benzoate de sodium après activation de celle-ci au BOP

On obtient une poudre jaune.

Rendement : 71%

10 Point de fusion : 205°C

Exemple 112**Etude de la liaison ¹²⁵I – b-FGF au Récepteur purifié FGF R α IIIc par la méthode de scintillation de proximité**

15 Des plaques NBS (NBS plate 96 well solid white CORNING 3600) sont coatées avec 100 μ l de gélatine 0.1 % par puit, 2 heures à 37°C.

Au terme de l'incubation, on élimine le coating, on rince et on sèche bien les plaques. On distribue 100 μ l de tampon de binding (Tampon Bis Tris 40 mM pH 7.0) dans les plaques.

20 Les dilutions des composés de l'invention sont réparties dans les puits à raison de 10 μ l / puit. On distribue ensuite 10 μ l / puit de b-FGF (AMERSHAM ARM 35050) et 10 μ l / puit de FGF R α III c (R&D Systems 658 FR). On ajoute après 10 μ l / puit de ¹²⁵I – bFGF (Dupont NEN NEX 268 – Activité spécifique > 70 μ Ci) et 50 μ l / puit des billes SPA (AMERSHAM RPQN 00019). On agite quelques secondes la plaque et on

25 l'incube 60 minutes à 37°C et à l'abri de la lumière.

Au terme de l'incubation, la plaque est lue dans un compteur de radioactivité MIBROBETA TRILUX (: WALLAC – PERKINELMER)

30 Les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10⁻⁶M et 10⁻⁹M.

Exemple 113

35 Effets des composés de la formule I sur la prolifération d'HUVECs versus 30 ng/ml de b-FGF ou 10 ng/ml de a-FGF

Coater les plaques 24 puits (FALCON PRIMARIA) avec 200 µl d'une solution de fibronectine (50 µg / ml préparée dans du PBS) / puits.

Ensemencer à raison de 30000 cellules / ml / puit dans un milieu RPMI 1640 + 10 % SVF + 1% Glutamine + mélange Héparine-ECGF (HE).

5 Incuber à 37 °C , 5 % CO₂ le temps que les cellules adhèrent.

Dissoudre les produits et préparer des solutions dans le DMSO / milieu réactionnel ayant une concentration finale de 1 µM final à 10⁻⁷M.

10 Après adhésion des cellules pendant 6 heures à 37 °C en présence de 5% CO₂, le milieu est remplacé par du RPMI 1640 0.1 % SVF + Glutamine +HE.

Pour la dérivation, on utilise comme contrôle négatif 0.1 % SVF, comme contrôle positif 0 % SVF et comme témoin 0.1 % SVF + 30 ng/ml de b-FGF ou 10 ng/ml de a-FGF. On incube ensuite 24 heures à 37 °C en présence de 5 % CO₂.

Le deuxième jour les cellules sont rincées par 1 ml de PBS et 200µl de trypsine, puis elles sont récupérées dans l'isoton. On procède à la numération (n> 9µm)

20

Dans ce test de prolifération des cellules endothéliales induite par le b-FGF ou le a-FGF les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10⁻⁵M et 10⁻⁹M.

25

Exemple 114

Modèle d'angiogenèse in-vitro

Préparer les gels en distribuant dans chaque puits de chamberslide (Biocoat Cellware rat tail collagen, Type I, 8-well culturesides: Becton Dickinson 354630) 160 µl de matrigel dilué au 1/6 (Growth factor reduced Matrigel: Becton Dickinson 356230) dans du collagen (Rat Tail Collagène, type I: Becton Dickinson 354236). Laisser gélifier pendant 1 heure à 37°C.

Ensemencer les cellules endothéliales veineuses humaines (HUVEC ref:C-015-10C - cascade Biologics, INC) ou artérielles de porc (PAEC) à 15.10³ cellules/puits dans 400 µl de milieu EBM (Clonetics C3121) + 2% FBS + hEGF 10 µg/ml pour les HUVEC et DMEM + 3% SVF + Glutamine 2 mM + Sodium pyruvate 1 mM + Acides Aminés Non Essentiels 1% (GIBCO) pour les PAEC.

35

Stimuler avec le b-FGF (TEBU/Peprtech) 10 ng/ml ou le a-FGF (TEBU/Peprtech) 10 ng/ml en présence ou non des produits de l'invention pendant 24h à 37°C en présence de 5% CO₂.

Après 24 heures, fixer les cellules et colorer la lame au trichrome de Masson avant observation au microscope objectif X4 et analyse d'image (BIOCOM- logiciel Visiolab 2000).

Pour le test d'angiogénèse in vitro induite par le b-FGF ou le a-FGF, les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10⁻⁷M et 10⁻¹¹M.

Exemple 115

Modèle d'angiogénèse inflammatoire chez la souris

L'angiogénèse est requise pour le développement des maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde, les IBD, mais aussi pour le développement des tumeurs solides. La formation de nouveaux vaisseaux permet non seulement la perfusion des tissus pathologiques mais également le transport de cytokines responsables de l'établissement de la chronicité de la maladie.

Le modèle décrit par Colville-Nash P et al (*D. JPET.*, 1995, vol 274 n°3, pp1463-1472) permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler l'apparition de l'angiogénèse.

Les animaux, souris blanches non consanguines de 25g environ sont anesthésiés avec du pentobarbital sodique (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) par voie intrapéritonéale.

Une poche d'air est créée sur le dos de la souris par injection de 3 ml d'air en sous-cutanée.

Après le réveil, les animaux reçoivent un traitement en général par gavage et reçoivent une injection de 0.5 ml d'adjuvant de Freund (Sigma) avec 0.1 % d'huile de croton (Sigma) dans la poche.

Sept jours après, les souris sont à nouveau anesthésiées et placées sur une plaque chauffante à 40°C. Un ml de rouge carmin (5% dans 10 % de gélatine – Aldrich Chemicals) est injecté à la veine de la queue. Les animaux sont ensuite mis à 4°C pendant 2-3 heures.

Les peaux sont ensuite prélevées et mises à sécher pendant 48 heures dans une étuve à 56°C. Les tissus secs sont pesés et mis dans 1.8 ml de tampon digestif

(dithiothreitol 2 mM, Na₂HPO₄ 20mM, EDTA 1 mM, papaïne 12U/ml) pendant 24 heures.

Le colorant est alors dissout dans 0.2 ml de NaOH 5M. Les peaux sont centrifugées à 2000g pendant 10 mn. Les surnageants sont filtrés sur membranes d'acétate de cellulose 0.2 µm. Les filtrats sont lus dans un spectrophotomètre à 492 nm. contre une gamme étalon de rouge carmin.

Deux paramètres sont étudiés : le poids sec du granulome et la quantité de colorant après digestion des tissus.

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes (± sem). Les différences entre les groupes sont testées avec une ANOVA suivie d'un test de Dunnet dont le groupe de référence est le groupe "témoin solvant".

Les composés de l'invention sont actifs par voie orale à des doses de 0.1 à 100mg/kg.

Exemple 116

Modèle d'angiogenèse MATRIGEL chez la souris

Le modèle décrit par Passaniti and al. (*Laboratory Investigation* (1992) 67 (4) pp519-524) permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler l'apparition de l'angiogenèse spécifiquement induite par le bFGF. A du Matrigel (Beckton Dickinson) maintenu sous forme liquide à 4°C est ajouté du FGF2 (Peprotecch) à raison de 300 ng/ml. Après homogénéisation, le mélange (0.5ml) est injecté par voie sous-cutanée dans le bas du dos de souris noires femelles(C57/Bl6) de 20g environ préalablement anesthésiées avec du pentobarbital sodique (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) par voie intrapéritonéale. Les animaux sont traités par gavage. Après 5 jours les souris sont à nouveau anesthésiées et la peau du bas du dos est prélevée, à ce stade, les différences qualitatives de vascularisation du granulome sont évaluées (scorées) et les granulomes sont photographiés. Un dosage de DNA dans les granulomes est ensuite effectué pour quantifier la cellularité de celui-ci. Pour cela, les granulomes isolés sont digérés par de la collagénase (3mg/ml) toute une nuit à 37°C. Après centrifugation à 850 g durant 10 min, le surnageant est écarté et le culot est remis en solution dans 1.2 ml de tampon PBS contenant 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂ et 5 mM de glucose. La quantité de DNA présente est mesurée à l'aide d'un kit (Cyquant-GR®, Molecular probe) suivant les instructions du fournisseur.

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes (\pm sem). Les différences entre les groupes sont testées avec une ANOVA suivie d'un test de Dunnet dont le groupe de référence est le groupe "témoin solvant".

5 Pour les études histologiques, les granulomes sont prélevés avec le muscle et la peau, fixés une nuit dans une solution de formaldéhyde à 10% et inclus dans de la paraffine (Embedder Leica®). Les granulomes sont ensuite coupés à l'aide d'un microtome (Leica) et colorés avec le colorant Trichrome de Mason. La néo vascularisation des granulomes est alors évaluée. Les niveaux de vascularisation sont
10 compris entre une valeur 0 et 5.

Les composés de l'invention sont actifs par voie orale à des doses de 0.1 à 100mg/kg

15 Exemple 117

Modèle d'angiogenèse tumorale chez la souris

Ce modèle permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler l'apparition de l'angiogenèse spécifiquement induite par le développement tumoral. Des souris C56/Bl6 de 20g environ sont anesthésiées avec du pentobarbital sodique
20 (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) par voie intrapéritonéale. Les tumeurs sont établies par injection sous cutanée sur le dos de cellules Lewis Lung de souris à raison de 2×10^5 cellules/souris.

Après 5 jours, les souris sont traitées tous les jours par gavage. La taille des tumeurs est mesurée 2 fois par semaine durant 21 jours et le volume tumoral est
25 calculé en utilisant la formule : $[\pi/6(\omega_1 \times \omega_2 \times \omega_3)]$, où ω_1 représente le plus grand diamètre et ω_2 représente le plus petit diamètre.

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes (\pm sem). Les différences entre les groupes sont testées avec une ANOVA suivie d'un test de Dunnet dont le groupe de
30 référence est le groupe "témoin solvant".

Les composés de l'invention sont actifs par voie orale à des doses de 0.1 à 100mg/kg

Exemple 118**Effet sur la Thrombopénie**

La thrombopénie reste une pathologie pour laquelle il existe peu de traitements efficaces à part la transfusion de concentrés plaquettaires et la thrombopoïétine (Kaushansky, K. *New Eng J Med* (1998), 339, pp746-754).

La chimiothérapie anti-cancéreuse constitue une des causes majeures de thrombopénie. Un des agents de chimiothérapie, le carboplatine, a été largement utilisé pour induire une thrombopénie chez la souris et pouvoir ainsi caractériser l'effet de composés capables d'améliorer le taux de plaquettes comme par exemple la thrombopoïétine (Hokom MM *et al.*, *Blood* (1995), 86, pp4486-4492).

150 mg/kg de carboplatine ont été administrés par voie intrapéritonéale à des souris balbC ayant un poids de 20g. Un prélèvement sanguin est effectué périodiquement par ponction rétro-orbitale et le taux de plaquettes circulantes est déterminé par un automate d'hématologie (MS9™ de Melet-Schloesing Laboratoires, Cergy-Pontoise, France). Dans ces conditions, on observe une thrombopénie réversible avec un nadir situé 9 à 10 jours après l'administration de carboplatine (diminution du taux de plaquettes circulantes de 50-60%).

Les composés selon l'invention ou leur solvant (un blanc – témoin) sont administrés par voie orale pendant 5 jours en commençant le traitement 7 jours avant l'administration de carboplatine. Les expériences sont effectuées sur des lots comprenant 10-12 souris et les résultats sont exprimés en moyenne \pm erreur standard. Dans ces conditions, les composés de l'invention augmentent le taux de plaquettes circulantes à des doses de 0.1 à 100 mg/kg.

Exemple 119

Modèle de CNV (choroïdal neo vascularization) induite par laser argon chez la souris :

Un caractère majeur de la perte de transparence oculaire est la néo-vascularisation et les hémorragies consécutives qui causent des désordres fonctionnels importants au niveau de l'œil et qui se traduisent par une cécité précoce. Récemment, l'étude des mécanismes impliqués dans les phénomènes de néo-vascularisation oculaire a permis de mettre en évidence l'implication de facteur pro-angiogéniques dans ces pathologies.

Le modèle de néo-angiogenèse choroïdienne induite par laser décrit par Rakic JM *et al.* dans *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (2003) Jul;44(7), pp3186-3193) permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler la néo-vascularisation de la choroïde.

5 Les souris sont anesthésiées par injection intrapéritonéale d'Avertin™. Les deux pupilles sont dilatées avec une solution à 1% de tropicamide en application topique, et trois lésions sont réalisées autour du disque optique à l'aide d'un laser argon (532 nm; diamètre "spot size" 50 µm; durée 0.05 sec; 400 mW) . Le disque optique est ensuite recouvert d'une lentille.

10 14 jours après, les souris sont sacrifiées et les yeux énucléés et fixés dans un tampon contenant 3.5% de Formalin™, enrobés dans du Tissue Tek™ (Miles Laboratories, Naperville, Illinois) et congeler dans l'azote liquide de manière à pouvoir réaliser des coupes à l'aide d'un cryostat.

15 La quantification de la néo-vascularisation choroïdienne a été réalisée par une étude morphométrique quantitative permettant d'évaluer l'épaisseur du réseaux de néo-vaisseaux présents au niveau de la choroïde, à l'aide d'un système d'analyse d'image assisté par un ordinateur (Olympus Micro Image version 3.0 for Windows 95/NT, Olympus Optical CO. Europe GmBH).

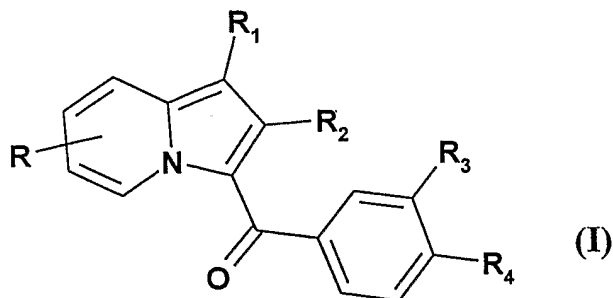
20 La néo-vascularisation est estimée par le rapport (B/C) de l'épaisseur de la couche pigmentée de la choroïde au niveau de la lésion (B) à l'épaisseur de cette même couche pigmentée dans une région adjacente à la lésion (C). Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes (\pm sem). Les différences entre les groupes traités et les groupes contrôle sont testées avec une ANOVA suivi d'un test Dunnet dont le groupe de référence est le groupe "témoin solvant".

25 Les composés de l'invention sont actifs par voie orale à des doses de 0.1 à 30 100 mg/kg.

35

REVENDICATIONS

1. Dérivés d'indolizine de formule I,



5

dans laquelle :

- 10
- R sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical méthyle, un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

15

- -NR₅R₆
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk
- -O-Alk-COOR₇
- -O-Alk-NR₅R₆
- -O-(CH₂)_n-Ph
- -CO-NR₅R₆

20

où

25

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
- R₅ et R₆ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 5
- **R₁** représente
 - un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone.
 - un radical carboxy,
 - un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
 - 10 • un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
 - un radical hétéroaryle à 5 chaînons comportant un hétéroatome choisi parmi un atome de soufre, ou un atome d'oxygène, ou un atome d'azote, comportant éventuellement un second atome d'azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
 - 15 • ou un radical hétéroaryle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote et pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
 - 20
 - 25
- **R₂** représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone,
 - 30
- **R₃** et **R₄** identiques ou différents représentent chacun un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, ou un radical de formule :
 - - NR₅R₆
 - -NH-CO-Alk
 - -NH-CO-CF₃
 - 35

- -CO- NR₅R₆
- -CO- NHOH

où

- Alk, R₅ et R₆ ont la signification donnée précédemment pour R,
- 5 à condition toutefois que lorsque R représente un atome d'hydrogène, R₁ ne représente pas un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, sauf dans le cas où R₃ ou R₄ représente un radical -CO-NR₅R₆ ou un radical -CO-NHOH, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10

2. Dérivés d'indolizine de formule I, selon la revendication 1, dans laquelle :

- R sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

- -NR₅R₆
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk
- -O-Alk-COOR₇
- -O-Alk-NR₅R₆
- -CO-NR₅R₆

25

où

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
- R₅ et R₆ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

30

- R₁ représente
 - un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
 - un radical carboxy,
 - un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

35

- un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 5 • un radical hétéroaryle à 5 chaînons comportant un hétéroatome choisi parmi un atome de soufre, ou un atome d'oxygène, ou un atome d'azote, comportant éventuellement un second atome d'azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 10 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- ou un radical hétéroaryle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote et pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou 15 plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- **R₂** représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone,
- 20 • **R₃** et **R₄** identiques ou différents représentent chacun un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical de formule
 - -NR₅R₆
 - 25 • -NH-CO-Alk
 - -CO- NR₅R₆
 - -CO- NHOHoù
 - Alk, R₅ et R₆ ont la signification donnée précédemment pour R,30 à condition toutefois que lorsque R représente un atome d'hydrogène, R₁ ne représente pas un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, sauf dans le cas où R₃ ou R₄ représente un radical -CO-NR₅R₆ ou un radical -CO-NHOH, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Dérivés d'indolizine de formule I, selon les revendications 1 ou 2, dans laquelle :

- **R** sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

- $-NR_5R_6$
- $-CO-NR_5R_6$

où

- R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,

- **R₁** représente

- un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
- un radical carboxy,
- un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- un radical hétéroaryle à 5 chaînons comportant un hétéroatome choisi parmi un atome de soufre, ou un atome d'oxygène, ou un atome d'azote, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- ou un radical hétéroaryle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote et pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

- **R₂** représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

- **R₃** et **R₄** identiques ou différents représentent chacun un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical hydroxy, ou un radical de formule $CO-NR_5R_6$ où R_5 et R_6 ont la signification donnée précédemment pour **R**,

à condition toutefois que lorsque R représente un atome d'hydrogène, R₁ ne représente pas un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical carboxy, sauf dans le cas où R₃ ou R₄ représente un radical -CO-NR₅R₆, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5

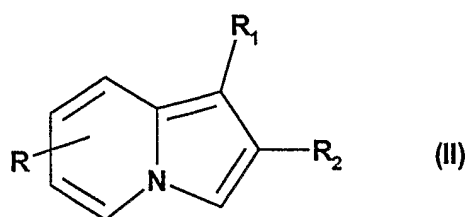
4. Dérivés d'indolizine de formule I, selon l'une des revendications 1 à 3 choisis parmi les composés suivants :

- 10 Acide [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-méthoxy-2-méthylindolizin-1-yl]
carboxylique
(4-amino-3-méthoxyphényl)[1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylindolizin-3-yl]
méthanone
3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-(1-méthoxy-N,2-diméthylindolizin-6-yl)
15 carboxamide
acide [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-2-méthyl-7-(méthylamino) indolizin-1-yl]
carboxylique
acide [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-7-(diméthylamino)-2-méthylindolizin-1-
yl] carboxylique
20 acide 2-amino-5-({1-méthoxy-2-méthyl-6-[(méthylamino)carbonyl]indolizin-3-
yl}carbonyl) benzoïque
acide 2-amino-5-[(1,6-diméthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl] benzoïque
2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl] benzamide
[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylindolizin-6-yl]
25 carboxamide
acide 2-amino-5-{{2-méthyl-1-(2-thiényl)indolizin-3-yl}carbonyl}benzoïque
(4-amino-3-méthoxyphényl)[2-méthyl-1-(2-thiényl) indolizin-3-yl]méthanone
éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

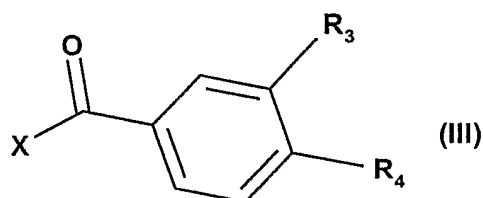
30

5. Procédé de préparation des composés de formule I, selon la revendication 1, caractérisé en ce que

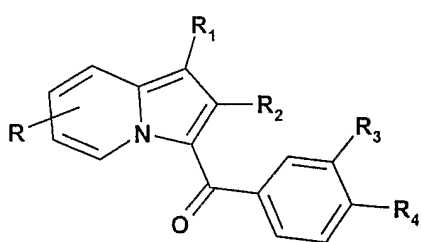
A) on condense un dérivé d'indolizine de formule II,



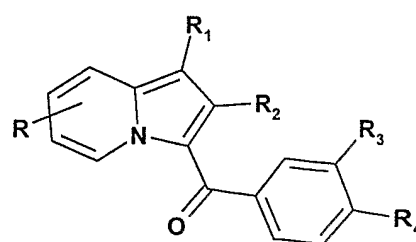
dans laquelle R, R₁ et R₂ ont la signification donnée pour la formule I mais lorsque R₁ représente un radical alcoxycarbonyle, R ne représente pas en position 7 un radical -NR₅R₆,
 5 un radical -NH-CO-Alk, un radical -NH-CO₂-Alk ou un radical -NH-SO₂-Alk,
 avec un dérivé de formule III :



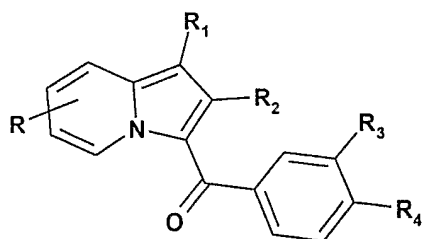
dans laquelle X représente un atome d'halogène et R₃ ou R₄ représentent indifféremment un
 radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical nitro, ou un radical alcoxycarbonyle de
 10 2 à 6 atomes de carbone, ou un radical trifluoroacétamido pour obtenir les composés de
 formule Ia, Ib ou Ic :



R₃ ou R₄ = -NO₂



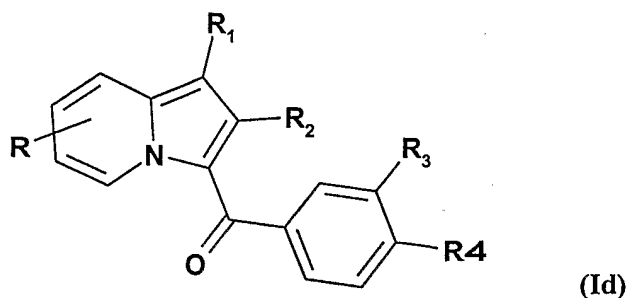
R₃ ou R₄ = -CO₂Alkyl



R₃ ou R₄ = -NH-COCF₃

et ensuite,

- a) on soumet les composés de formule Ia à une réduction pour obtenir les composés de formule Id :



5

dans laquelle R_3 ou R_4 représentent un radical amino,

lesquels ensuite composés de formule Id,

10

- sont soumis lorsque R ne représente pas un radical hydroxy à l'action d'un halogénure d'alkyle pour obtenir les composés de formule If pour lesquels R_4 ou R_3 représentent un radical $-NR_5R_6$ (dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone)

15

ou

- sont soumis lorsque R ne représente pas un radical hydroxy à une acylation pour obtenir les composés de formule If pour lesquels R_4 ou R_3 représentent un radical $-NH-CO-Alk$,

ou

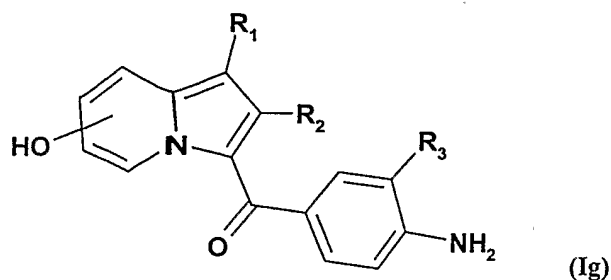
20

- b) on soumet les composés de formule Ib dans laquelle R et / ou R_3 et / ou R_4 représentent un radical alcoxycarbonyle à une saponification pour obtenir les composés de formule Ie dans laquelle R et / ou R_3 et / ou R_4 représente un radical carboxy,

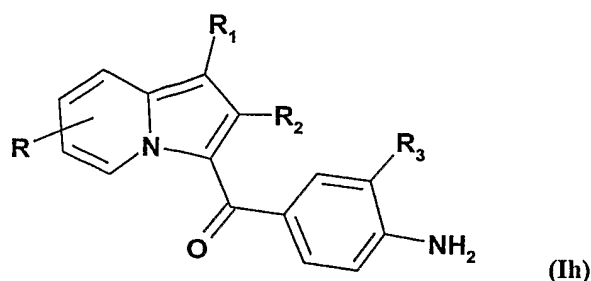
ou

25

- c) on soumet lorsque R représente un radical benzyloxy les composés de formule Ia à une hydrogénation catalytique sous pression, pour obtenir les composés de formule Ig :



et ensuite on soumet ces composés de formule Ig à une O-alkylation sélective pour obtenir les composés de formule Ih :



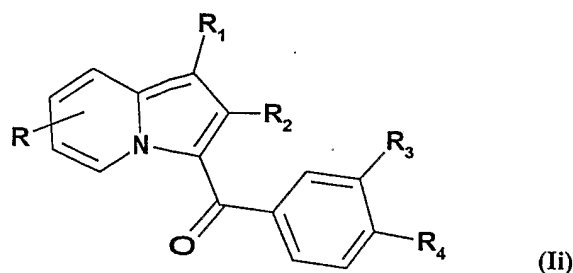
5

ou R représente un radical alcoxy ou un radical de formule -O-Alk-COOR₇ qui peut être éventuellement saponifié pour obtenir un radical de formule -O-Alk-COOH,

ou

d) on soumet lorsque R représente un radical hydroxy les composés de formule Ia à une O-alkylation, pour obtenir les composés de formule Ii :

10

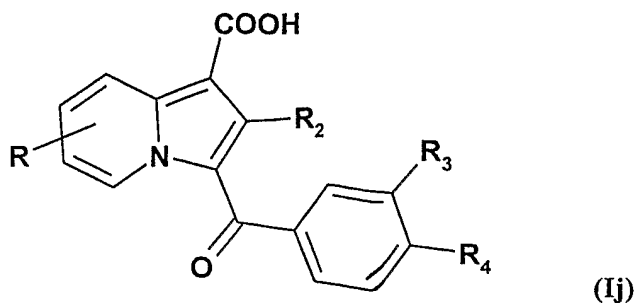


dans laquelle R₃ ou R₄ ont les significations données pour Ia et R représente un radical alcoxy, un radical de formule -O-Alk-NR₅R₆, ou un radical de formule -O-Alk-COOR₇, lequel par la suite peut être éventuellement saponifié pour obtenir un radical de formule -O-Alk-COOH,

15

ou

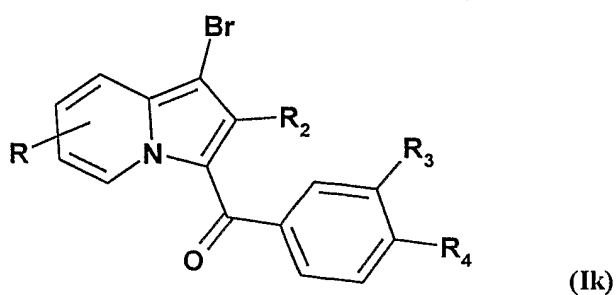
- e) on soumet lorsque R_1 représente un radical alcoxycarbonyle les composés de formule I à une saponification pour obtenir les composés de formule Ij :



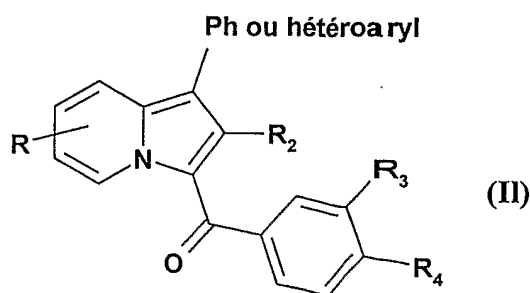
dans laquelle R_3 ou R_4 ont les significations données ci-dessus,

ou

- f) on soumet lorsque R_1 représente un hydrogène les composés de formule I à une bromation pour obtenir les composés de formule Ik :



lesquels composés sont ensuite soumis lorsque R ne représente pas un halogène tel que brome ou iode à un couplage avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques selon les conditions de la réaction de SUZUKI pour obtenir les composés de formule II :

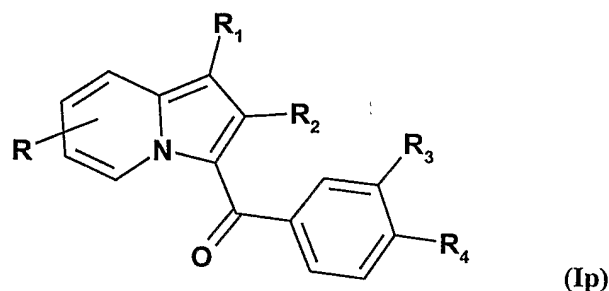


- dans laquelle R ne représente pas un atome d'halogène tel que brome ou iode et R_2 et R_3 ou R_4 ont les significations données ci-dessus et R_1 représente un

radical phényle substitué ou un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué,

ou

- 5 g) on soumet lorsque R ne représente pas un radical hydroxy ou amino ou carboxy et R_3 ou R_4 représente une fonction carboxy les composés de formule Ie à un couplage, après activation de la fonction carboxy, avec une amine de formule HNR_5R_6 ou de l'hydroxylamine pour obtenir les composés de formule Ip :

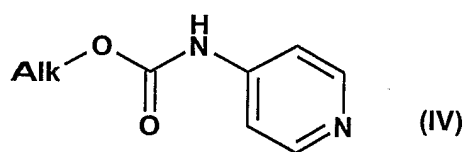


10

dans laquelle R_3 ou R_4 représente un radical $-CO-NR_5R_6$ ou $-CO-NHOH$,

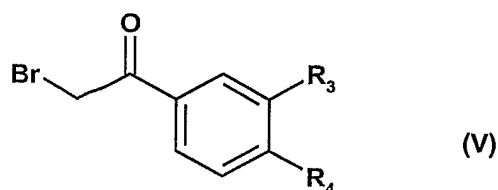
ou

- 15 B) lorsque R_1 représente un groupement électro-attracteur et que R représente un radical 7-NH-CO₂-Alk on fait réagir les pyridines de formule IV :

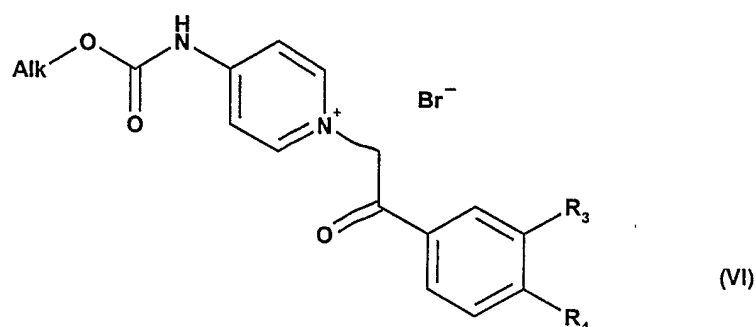


avec une bromoacétophénone de formule V :

20



pour obtenir les composés de formule VI :

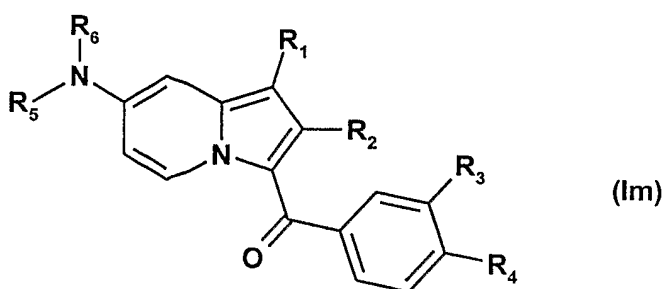


lesquels ensuite sont soumis à une cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'acrylate de benzyle en présence d'un oxydant pour obtenir les composés de formule Ia dans laquelle R₁ représente un radical benzyloxycarbonyle et R représente un radical de formule -NH-COO-Alk en position 7,

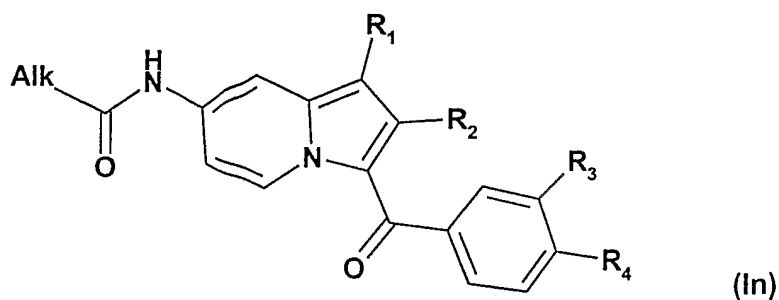
ou

C) on soumet lorsque R représente un radical -NH-CO₂tButyle les composés de formule Ia

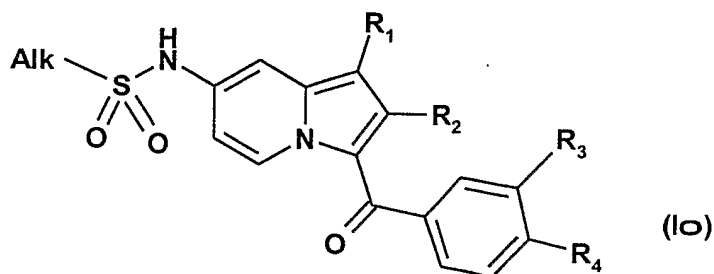
- soit à une alkylation suivie d'une déprotection et d'une éventuelle deuxième alkylation pour obtenir les composés de formule Im :



- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule In :



- soit à une déprotection suivie d'une sulfonation pour obtenir les composés de formule Io :



5

6. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

10

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que le carcinomes de poumon, sein, prostate et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le cancer du colon et le cancer de l'estomac, des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, et des leucémies.

15

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post angioplastie, des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires de l'hypertrophie cardiaque, ou des complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques.

25

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD.

30

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia).

5

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de l'obésité.

10

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de la dégénérescence maculaire.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/002347A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 A61K31/443

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CHEMCATS chemical abstracts service, colombus, Ohio, US; 1 July 2001 (2001-07-01), "Compounds for screening, SPECS and bioSPECS" XP002224380	1-3
A	order n°: AI-204/31728037, AI-204/33264048, AI-204/31728034, AI-204/31728031, AI-204/31728027 abstract	4-12
A	EP 0 022 762 A (LABAZ NV) 21 January 1981 (1981-01-21) cited in the application page 2, lines 5-28 page 17, lines 30,31	1-12
	----- -/-- -----	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

13 January 2005

Date of mailing of the international search report

24/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/002347

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 097 636 A (SANOFI SA) 4 January 1984 (1984-01-04) cited in the application page 2, lines 10-19 claim 1 -----	1-12
A	US 2003/119793 A1 (LEDFORD BRIAN ET AL) 26 June 2003 (2003-06-26) page 1, right-hand column, paragraph 2 claim 1 -----	1-12
A	US 4 378 362 A (ROSSEELS GILBERT ET AL) 29 March 1983 (1983-03-29) claim 1 -----	1-12
A	ROSSEELS, GILBERT ET AL: "Study in the indolizines series. V. Effect of indolizine substitution i position 1 in the butoprozine series" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1983), 18(4), 339-46, 1983, XP009027371 page 346; table XIV -----	1-12
P,X	WO 03/084956 A (HERBERT JEAN-MARC ; SANOFI SYNTHELABO (FR); BADORC ALAIN (FR); BONO FR) 16 October 2003 (2003-10-16) claim 1 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/002347

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
EP 0022762	A	21-01-1981	AR 225314 A1	15-03-1982			
			AT 375078 B	25-06-1984			
			AT 354380 A	15-11-1983			
			AU 529725 B2	16-06-1983			
			AU 5948780 A	15-01-1981			
			CA 1153379 A1	06-09-1983			
			DD 151940 A5	11-11-1981			
			DE 3060097 D1	28-01-1982			
			DK 291180 A ,B,	07-01-1981			
			EP 0022762 A1	21-01-1981			
			ES 8105710 A1	01-09-1981			
			FI 802165 A ,B,	07-01-1981			
			GB 2051812 A	21-01-1981			
			GR 69280 A1	13-05-1982			
			HU 182151 B	28-12-1983			
			IE 49994 B1	22-01-1986			
			IN 151594 A1	04-06-1983			
			JP 56018979 A	23-02-1981			
			MX 6744 E	20-06-1986			
			NO 802015 A ,B,	07-01-1981			
			NZ 193926 A	31-05-1984			
			OA 6563 A	31-07-1981			
			PL 225479 A1	30-10-1981			
			PT 71424 A	01-07-1980			
			SU 993817 A3	30-01-1983			
			US 4400387 A	23-08-1983			
			YU 171880 A1	31-10-1983			
			ZA 8003434 A	27-05-1981			
			EP 0097636	A	04-01-1984	FR 2528845 A1	23-12-1983
						AT 15042 T	15-09-1985
AU 553758 B2	24-07-1986						
AU 1542483 A	20-12-1984						
BE 897059 A1	16-12-1983						
CA 1195979 A1	29-10-1985						
CS 8304401 A2	13-06-1985						
DD 210046 A5	30-05-1984						
DE 3360609 D1	26-09-1985						
DK 276183 A ,B,	18-12-1983						
EP 0097636 A1	04-01-1984						
ES 8403900 A1	01-07-1984						
FI 832209 A ,B,	18-12-1983						
GR 78285 A1	26-09-1984						
HU 189298 B	30-06-1986						
IE 55429 B1	12-09-1990						
IL 68778 A	31-10-1986						
JP 1706282 C	27-10-1992						
JP 3072072 B	15-11-1991						
JP 59080682 A	10-05-1984						
KR 8701065 B1	27-05-1987						
NO 832176 A ,B,	19-12-1983						
NZ 204608 A	13-09-1985						
PT 76876 A ,B	01-07-1983						
SU 1194272 A3	23-11-1985						
US 4499095 A	12-02-1985						
YU 133183 A1	28-02-1986						
ZA 8303875 A	29-02-1984						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/002347

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003119793	A1	26-06-2003	EP 1399442 A1 WO 02098876 A1	24-03-2004 12-12-2002
US 4378362	A	29-03-1983	US 4520026 A AR 227094 A1 AR 227036 A1 AR 227093 A1 AR 229692 A1 AT 376676 B AT 333483 A AT 376677 B AT 333583 A AT 376438 B AT 596780 A AU 536320 B2 AU 6429280 A BE 886511 A1 BG 35598 A3 BG 37379 A3 BR 8007691 A CA 1152077 A1 CH 651041 A5 CS 222697 B2 CS 222698 B2 CS 222692 B2 DD 155069 A5 DE 3046017 A1 DK 521980 A ,B, ES 8205798 A1 ES 8300108 A1 ES 8300109 A1 ES 8300110 A1 FI 803792 A ,B, GB 2064536 A ,B, GR 70224 A1 HK 65884 A HU 185019 B IE 50519 B1 IL 61385 A IN 151241 A1 IT 1218424 B JP 1480438 C JP 56103181 A JP 63025591 B KE 3438 A LU 82983 A1 MA 19007 A1 MX 6528 E NL 8006310 A ,B, NO 803681 A ,B, NZ 195754 A OA 6711 A PH 17028 A	28-05-1985 15-09-1982 15-09-1982 15-09-1982 31-10-1983 27-12-1984 15-05-1984 27-12-1984 15-05-1984 26-11-1984 15-04-1984 03-05-1984 11-06-1981 05-06-1981 15-05-1984 15-05-1985 09-06-1981 16-08-1983 30-08-1985 29-07-1983 29-07-1983 29-07-1983 12-05-1982 03-09-1981 07-06-1981 01-11-1982 01-01-1983 01-01-1983 01-01-1983 07-06-1981 17-06-1981 31-08-1982 31-08-1984 28-11-1984 30-04-1986 30-11-1984 12-03-1983 19-04-1990 10-02-1989 18-08-1981 26-05-1988 24-08-1984 26-03-1981 01-07-1981 28-06-1985 01-07-1981 09-06-1981 16-03-1984 30-06-1982 17-05-1984
WO 03084956	A	16-10-2003	FR 2838123 A1 CA 2476056 A1 EP 1495023 A1 WO 03084956 A1	10-10-2003 16-10-2003 12-01-2005 16-10-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/002347

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 03084956	A	HR 20040912 A2	31-12-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. e Internationale No
PCT/FR2004/002347

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D471/04 A61K31/443		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE CHEMCATS chemical abstracts service, colombus, Ohio, US; 1 juillet 2001 (2001-07-01), "Compounds for screening, SPECS and bioSPECS" XP002224380	1-3
A	order n°: AI-204/31728037, AI-204/33264048, AI-204/31728034, AI-204/31728031, AI-204/31728027 abrégé	4-12
A	----- EP 0 022 762 A (LABAZ NV) 21 janvier 1981 (1981-01-21) cité dans la demande page 2, ligne 5-28 page 17, ligne 30,31 ----- -/--	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
° Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 13 janvier 2005		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 24/01/2005
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Samsam Bakhtiary, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR2004/002347

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 097 636 A (SANOFI SA) 4 janvier 1984 (1984-01-04) cité dans la demande page 2, ligne 10-19 revendication 1	1-12
A	----- US 2003/119793 A1 (LEDFOUR BRIAN ET AL) 26 juin 2003 (2003-06-26) page 1, colonne de droite, alinéa 2 revendication 1	1-12
A	----- US 4 378 362 A (ROSSEELS GILBERT ET AL) 29 mars 1983 (1983-03-29) revendication 1	1-12
A	----- ROSSEELS, GILBERT ET AL: "Study in the indolizines series. V. Effect of indolizine substitution i position 1 in the butoprozine series" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1983), 18(4); 339-46, 1983, XP009027371 page 346; tableau XIV	1-12
P, X	----- WO 03/084956 A (HERBERT JEAN-MARC ; SANOFI SYNTHELABO (FR); BADORC ALAIN (FR); BONO FR) 16 octobre 2003 (2003-10-16) revendication 1	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR2004/002347

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 0022762	A	21-01-1981	AR	225314 A1	15-03-1982
			AT	375078 B	25-06-1984
			AT	354380 A	15-11-1983
			AU	529725 B2	16-06-1983
			AU	5948780 A	15-01-1981
			CA	1153379 A1	06-09-1983
			DD	151940 A5	11-11-1981
			DE	3060097 D1	28-01-1982
			DK	291180 A ,B,	07-01-1981
			EP	0022762 A1	21-01-1981
			ES	8105710 A1	01-09-1981
			FI	802165 A ,B,	07-01-1981
			GB	2051812 A	21-01-1981
			GR	69280 A1	13-05-1982
			HU	182151 B	28-12-1983
			IE	49994 B1	22-01-1986
			IN	151594 A1	04-06-1983
			JP	56018979 A	23-02-1981
			MX	6744 E	20-06-1986
			NO	802015 A ,B,	07-01-1981
			NZ	193926 A	31-05-1984
			OA	6563 A	31-07-1981
			PL	225479 A1	30-10-1981
			PT	71424 A	01-07-1980
			SU	993817 A3	30-01-1983
			US	4400387 A	23-08-1983
			YU	171880 A1	31-10-1983
			ZA	8003434 A	27-05-1981
			<hr/>		
EP 0097636	A	04-01-1984	FR	2528845 A1	23-12-1983
			AT	15042 T	15-09-1985
			AU	553758 B2	24-07-1986
			AU	1542483 A	20-12-1984
			BE	897059 A1	16-12-1983
			CA	1195979 A1	29-10-1985
			CS	8304401 A2	13-06-1985
			DD	210046 A5	30-05-1984
			DE	3360609 D1	26-09-1985
			DK	276183 A ,B,	18-12-1983
			EP	0097636 A1	04-01-1984
			ES	8403900 A1	01-07-1984
			FI	832209 A ,B,	18-12-1983
			GR	78285 A1	26-09-1984
			HU	189298 B	30-06-1986
			IE	55429 B1	12-09-1990
			IL	68778 A	31-10-1986
			JP	1706282 C	27-10-1992
			JP	3072072 B	15-11-1991
			JP	59080682 A	10-05-1984
			KR	8701065 B1	27-05-1987
			NO	832176 A ,B,	19-12-1983
			NZ	204608 A	13-09-1985
			PT	76876 A ,B	01-07-1983
			SU	1194272 A3	23-11-1985
			US	4499095 A	12-02-1985
			YU	133183 A1	28-02-1986
			ZA	8303875 A	29-02-1984

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De... de Internationale No
PCT/FR2004/002347

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2003119793	A1	26-06-2003	EP 1399442 A1 WO 02098876 A1	24-03-2004 12-12-2002
<hr/>				
US 4378362	A	29-03-1983	US 4520026 A AR 227094 A1 AR 227036 A1 AR 227093 A1 AR 229692 A1 AT 376676 B AT 333483 A AT 376677 B AT 333583 A AT 376438 B AT 596780 A AU 536320 B2 AU 6429280 A BE 886511 A1 BG 35598 A3 BG 37379 A3 BR 8007691 A CA 1152077 A1 CH 651041 A5 CS 222697 B2 CS 222698 B2 CS 222692 B2 DD 155069 A5 DE 3046017 A1 DK 521980 A ,B, ES 8205798 A1 ES 8300108 A1 ES 8300109 A1 ES 8300110 A1 FI 803792 A ,B, GB 2064536 A ,B GR 70224 A1 HK 65884 A HU 185019 B IE 50519 B1 IL 61385 A IN 151241 A1 IT 1218424 B JP 1480438 C JP 56103181 A JP 63025591 B KE 3438 A LU 82983 A1 MA 19007 A1 MX 6528 E NL 8006310 A ,B, NO 803681 A ,B, NZ 195754 A OA 6711 A PH 17028 A	28-05-1985 15-09-1982 15-09-1982 15-09-1982 31-10-1983 27-12-1984 15-05-1984 27-12-1984 15-05-1984 26-11-1984 15-04-1984 03-05-1984 11-06-1981 05-06-1981 15-05-1984 15-05-1985 09-06-1981 16-08-1983 30-08-1985 29-07-1983 29-07-1983 29-07-1983 12-05-1982 03-09-1981 07-06-1981 01-11-1982 01-01-1983 01-01-1983 01-01-1983 07-06-1981 17-06-1981 31-08-1982 31-08-1984 28-11-1984 30-04-1986 30-11-1984 12-03-1983 19-04-1990 10-02-1989 18-08-1981 26-05-1988 24-08-1984 26-03-1981 01-07-1981 28-06-1985 01-07-1981 09-06-1981 16-03-1984 30-06-1982 17-05-1984
<hr/>				
WO 03084956	A	16-10-2003	FR 2838123 A1 CA 2476056 A1 EP 1495023 A1 WO 03084956 A1	10-10-2003 16-10-2003 12-01-2005 16-10-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Deposition Internationale No
PCT/FR2004/002347

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03084956 A		HR 20040912 A2	31-12-2004