

(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
11 novembre 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/096792 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 403/00

(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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/000979

(22) Date de dépôt international : 22 avril 2004 (22.04.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/05088 25 avril 2003 (25.04.2003) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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).

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

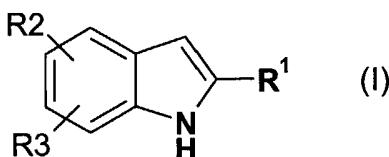
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

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.

(54) Titre: NOVEL INDOLE DERIVATIVES, METHOD OF PREPARING SAME IN THE FORM OF MEDICAMENTS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND, IN PARTICULAR, KDR INHIBITORS

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE L'INDOLE, LEUR PREPARATION A TITRE DE MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOTAMMENT COMME INHIBITEURS DE KDR



(57) Abstract: The invention relates to products having formula (I), wherein: R1 denotes pyrazolyl or indazolyl; R2 and R3 denote H, halogen, hydroxyl, nitro, cyano, R4, -OR4, -COR4, -OC(=O)R4, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)C(=O)OR4, -S(O)nR4, -S(O)nOR4, -N(R5)SO2R4, -NY1Y2, -C(=O)NY1Y2, -N(R5)C(=O)NY1Y2, -S(O)nNY1Y2 and -OC(=O)NY1Y2; R4 denotes, for example, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl; R5 denotes, for example, H, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl and heteroarylcarboxy, and are optionally substituted, or Y1 and Y2 together with N form an amine cycle; and n denotes 0 to 2, all of said radicals being optionally substituted. The invention relates to the use of the aforementioned products in all isomeric forms and the salts thereof as medicaments, particularly as KDR inhibitors.

cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl; Y1 and Y2 denote, for example, H, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, arylcarboxy, heteroaryl and heteroarylcarboxy, and are optionally substituted, or Y1 and Y2 together with N form an amine cycle; and n denotes 0 to 2, all of said radicals being optionally substituted. The invention relates to the use of the aforementioned products in all isomeric forms and the salts thereof as medicaments, particularly as KDR inhibitors.

(57) Abrégé : L'invention concerne les produits de formule (I): dans laquelle R1 représente pyrazolyle ou indazolyle, R2 et R3 représentent notamment H, halogène, hydroxyde, nitro, cyano, R4, -OR4, -COR4, -OC(=O)R4, -C(=O)OR4, C(=O)OH, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)C(=O)OR4, -S(O)nR4, S(O)nOR4, -N(R5)SO2R4, -NY1Y2, -C(=O)NY1Y2, N(R5)C(=O)NY1Y2, -S(O)nNY1Y2 et -OC(=O)NY1Y2, R4 représente notamment alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, R5 représente notamment H, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, arylcarboxy, hétéroaryle et hétéroarylcarboxy, étant éventuellement substitués, soit Y1 et Y2 forment avec N un cycle aminé, n représente 0 à 2, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs de KDR.

WO 2004/096792 A2

NOUVEAUX DERIVES DE L'INDOLE, LEUR PREPARATION A TITRE DE
MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOTAMMENT
COMME INHIBITEURS DE KDR

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'indole, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et la nouvelle utilisation de tels dérivés de l'indole.

L'invention a ainsi pour objet de nouveaux dérivés de l'indole dotés d'effets inhibiteurs vis-à-vis de protéines kinases.

Les produits de la présente invention peuvent ainsi notamment être utilisés pour la prévention ou le traitement d'affections capables d'être modulées par l'inhibition de l'activité de protéines kinases.

Les produits de la présente demande comme inhibiteurs de protéines kinases peuvent ainsi être utilisés pour le traitement ou la prévention de maladies choisies dans le groupe suivant : cancers, athérosclérose, maladies dégénératives musculaires, obésité, maladie de Parkinson, dépression, schizophrénie, traumatisme crânien, spinal cord injury, maladie d'Alzheimer, syndrome douloureux neuropathique, sclérose latérale amyotrophique, cachexie, osteoporose et désordres fibrotiques divers.

Les produits de la présente demande comme inhibiteurs de protéines kinases peuvent tout particulièrement être utilisés pour le traitement ou la prévention de cancers parmi lesquels notamment les cancers du sein, colon, poumon et prostate.

Le cancer reste une maladie pour laquelle les traitements existants sont insuffisants. Certaines protéines kinases jouent un rôle important dans de nombreux cancers. L'inhibition de telles protéines kinases est

potentiellement importante dans la chimiothérapie de cancers notamment pour supprimer la croissance ou la survie de tumeurs.

La présente invention concerne donc l'identification de nouveaux produits qui inhibent de telles protéines kinases.

L'inhibition et la régulation de protéines kinases constituent notamment un nouveau puissant mécanisme d'action pour le traitement d'un grand nombre de tumeurs solides.

De telles affections que peuvent traiter les produits de la présente demande sont donc tout particulièrement les tumeurs solides.

De telles protéines kinases appartiennent notamment au groupe suivant: EGFR, Fak, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PLK, PDGFR, tie2, VEGFR, AKT, Raf et Aurora 1 ou 2.

Protéines kinase

Les protéines kinase sont une famille d'enzymes qui catalysent la phosphorylation de groupes hydroxy de résidus spécifiques de protéines tels que des résidus tyrosine, sérine ou thréonine. De telles phosphorylations peuvent largement modifier la fonction des protéines ; ainsi, les protéines kinases jouent un rôle important dans la régulation d'une grande variété de processus cellulaires, incluant notamment le métabolisme, la prolifération cellulaire, la différentiation cellulaire ou la survie cellulaire. Parmi les différentes fonctions cellulaires dans lesquelles l'activité d'une protéine kinase est impliquée, certains processus représentent des cibles attractives pour traiter certaines maladies. Comme exemple, on peut citer notamment l'angiogénèse et le contrôle du cycle cellulaire, dans lesquels les protéines kinases peuvent jouer un rôle essentiel. Ces processus

sont essentiels pour la croissance des tumeurs solides ainsi que d'autres maladies.

Les protéines kinases participent aux évènements de signalisation qui contrôlent l'activation, la croissance et la différentiation des cellules en réponse, soit à des médiateurs extracellulaires, soit à des changements de l'environnement. En général, ces kinases appartiennent à deux groupes: celles qui phosphorylent préférentiellement les résidus sérines et/ou thréonine et celles qui phosphorylent préférentiellement les résidus tyrosines [S.K.Hanks and T.Hunter, FASEB. J., 1995, 9, pages 576-596]. Les sérine/thréonine kinases sont par exemple, les isoformes des protéines kinases C [A.C.Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, pages 28495-28498] et un groupe de kinases dépendantes des cyclines, comme cdc2 [J.Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, pages 195-197]. Les tyrosine kinases comprennent les récepteurs aux facteurs de croissance comme le récepteur au facteur de croissance épidermal (EGF) [S.Iwashita and M.Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, pages 123-132], et des kinases cytosoliques comme p56tck, p59fYn, ZAP-70 et les kinases csk [C. Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, pages 555-592].

Des niveaux anormalement élevés d'activité protéine kinase ont été impliqués dans de nombreuses maladies, résultant de fonctions cellulaires anormales. Ceci peut provenir soit directement soit indirectement, d'un disfonctionnement dans les mécanismes de contrôle de l'activité kinase, lié par exemple à une mutation, une sur-expression ou une activation inapproprié de l'enzyme, ou par une sur- ou sous-production de cytokines ou des facteurs de croissance, également impliqués dans la transduction des signaux en amont ou en aval des kinases. Dans tous ces cas, une inhibition sélective de l'action des kinases laisse espérer un effet bénéfique.

Parmi ces protéines kinases, on cite plus particulièrement les protéines kinases KDR, Fak, tie2, Aurora, AKT et IGF-1R,

On cite plus particulièrement la protéine kinase KDR.

5 On cite également la protéine kinase FAK.

On cite également la protéine kinase Tie-2.

On cite également la protéine kinase Aurora.

On cite également la protéine kinase AKT.

On cite encore la protéine kinase IGF1-R.

10 KDR

L'angiogénèse est le processus dans lequel de nouveaux vaisseaux sont formés à partir de vaisseaux déjà existant. En cas de nécessité, le système vasculaire a le potentiel de générer un réseau de nouveaux vaisseaux afin 15 de maintenir le fonctionnement correct des tissus et organes.

L'angiogénèse est un processus complexe en plusieurs étapes qui incluent activation, migration, prolifération et survie de cellules endothéliales.

20 Chez l'adulte, l'angiogénèse est assez limitée, n'apparaissant principalement que dans les processus de réparation après une blessure ou de la vascularisation de l'endomètre (Merenmies et col., Cell Growth & Differentiation, 8, 3-10, 1997). L'angiogénèse non 25 contrôlée est retrouvée en revanche dans certaines pathologies telles que rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, le diabète, dégénération musculaire, ou cancer (tumeurs solides) (Folkman, Nature Med., 1, 27-31, 1995). Les protéines kinases dont on a pu montrer 30 l'implication dans le processus d'angiogénèse incluent trois membres de la famille des récepteurs à tyrosine kinase des facteurs de croissance (growth factor receptor tyrosine kinase) : VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, dénommé aussi KDR, kinase insert

domain receptor, ou FLK-1), FGF-R (fibroblast growth factor receptor) et TEK (dénommé aussi Tie-2).

En conjonction avec d'autres systèmes, les récepteurs Vascular Endothelial Growth Factor (VEGFRs) transmettent 5 des signaux impliqués pour la migration, la prolifération et la survie de cellules endothéliales. La famille VEGFR inclut VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR) and VEGFR-3 (Flt4).

Le récepteur VEGFR-2 (KDR), qui est exprimé uniquement dans les cellules endothéliales, se fixe au facteur de 10 croissance angiogénique VEGF, et sert ainsi de médiateur à un signal transductionnel via l'activation de son domaine kinase intracellulaire. Ainsi, l'inhibition directe de l'activité kinase de VEGF-R2 permet de réduire le phénomène d'angiogénèse en présence de VEGF exogène 15 (Strawn et col., Cancer Research, 56, 3540-3545, 1996), processus démontré notamment à l'aide de mutants de VEGF-R2 (Millauer et coll., Cancer Research, 56, 1615-1620, 1996). Le récepteur VEGFR-2 semble n'avoir aucune autre fonction chez l'adulte que celle liée à l'activité 20 angiogénique du VEGF. Ainsi un inhibiteur sélectif de l'activité kinase du VEGF-R2 ne devrait démontrer que peu de toxicité.

En plus de ce rôle central dans le processus dynamique angiogénique, des résultats récents suggèrent que 25 l'expression de VEGF contribue à la survie de tumorales cellules après des chimio- et radio- thérapies soulignant la synergie potentielle d'inhibiteurs de KDR avec d'autres agents (Lee C.G., Heijn M. et al., (2000), Cancer Research, 60 (19), 5565-70).

30 Les inhibiteurs de KDR constituent donc notamment des agents anti-angiogéniques.

Des inhibiteurs de l'angiogénèse pourraient ainsi être utilisés en première ligne contre l'émergence ou la recroissance de tumeurs malignes.

L'inhibition ou la régulation de VEGFR-2 (KDR) fournit donc un nouveau puissant mécanisme d'action pour le traitement d'un grand nombre de tumeurs solides

FAK

5 Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, FAK (Focal Adhesion Kinase) est également une kinase préférée.

FAK est une tyrosine kinase cytoplasmique jouant un rôle important dans la transduction du signal transmis par les 10 intégrines, famille de récepteurs hétérodimériques de l'adhésion cellulaire. FAK et les intégrines sont colocalisés dans des structures pérимembranaires appelées plaques d'adhérence. Il a été montré dans de nombreux types cellulaires que l'activation de FAK ainsi que sa 15 phosphorylation sur des résidus tyrosine et en particulier son autophosphorylation sur la tyrosine 397 étaient dépendantes de la liaison des intégrines à leurs ligands extracellulaires et donc induites lors de l'adhésion cellulaire [Kornberg L, et al. J. Biol. Chem. 20 267(33) : 23439-442 (1992)]. L'autophosphorylation sur la tyrosine 397 de FAK représente un site de liaison pour une autre tyrosine kinase, Src, via son domaine SH2 [Schaller et al. Mol. Cell. Biol. 14 : 1680-1688 1994 ; Xing et al. Mol. Cell. Biol. 5 : 413-421 1994]. Src peut 25 alors phosphoryler FAK sur la tyrosine 925, recrutant ainsi la protéine adaptatrice Grb2 et induisant dans certaines cellules l'activation de la voie ras et MAP Kinase impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire [Schlaepfer et al. Nature ; 372 : 786-791 30 1994 ; Schlaepfer et al. Prog. Biophys. Mol. Biol. 71 : 435-478 1999 ; Schlaepfer and Hunter, J. Biol. Chem. 272 : 13189-13195 1997].

35 L'activation de FAK peut aussi induire la voie de signalisation jun NH₂-terminal kinase (JNK) et résulter dans la progression des cellules vers la phase G1 du

cycle cellulaire [Oktay et al., J. Cell. Biol. 145 : 1461-1469 1999]. Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3-kinase) se lie aussi à FAK sur la tyrosine 397 et cette interaction pourrait être nécessaire à l'activation de PI3-kinase [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91 : 10148-10152 1994 ; Ling et al. J. Cell. Biochem. 73 : 533-544 1999]. Le complexe FAK/Src phosphoryle différents substrats comme la paxilline et p130CAS dans les fibroblastes [Vuori et al. Mol. Cell. Biol. 16 : 2606-2613 1996].

Les résultats de nombreuses études soutiennent l'hypothèse que les inhibiteurs de FAK pourraient être utiles dans le traitement du cancer. Des études ont suggéré que FAK pourrait jouer un rôle important dans la prolifération et/ou la survie cellulaire *in vitro*. Par exemple, dans les cellules CHO, certains auteurs ont démontré que la surexpression de p125FAK conduit à une accélération de la transition G1 à S, suggérant que p125FAK favorise la prolifération cellulaire [Zhao J.-H et al. J. Cell Biol. 143 : 1997-2008 1998]. D'autres auteurs ont montré que des cellules tumorales traitées avec des oligonucléotides anti-sens de FAK perdent leur adhésion et entrent en apoptose (Xu et al, Cell Growth Differ. 4 : 413-418 1996). Il a également été démontré que FAK promeut la migration des cellules *in vitro*. Ainsi, des fibroblastes déficients pour l'expression de FAK (souris « knockout » pour FAK) présentent une morphologie arrondie, des déficiences de migration cellulaire en réponse à des signaux chimiотactiques et ces défauts sont supprimés par une réexpression de FAK [DJ. Sieg et al., J. Cell Science. 112 : 2677-91 1999]. La surexpression du domaine C-terminal de FAK (FRNK) bloque l'étirement des cellules adhérentes et réduit la migration cellulaire *in vitro* [Richardson A. and Parsons J.T. Nature. 380 : 538-540 1996]. La surexpression de FAK dans des cellules CHO, COS ou dans des cellules

d'astrocytome humain favorise la migration des cellules. L'implication de FAK dans la promotion de la prolifération et de la migration des cellules dans de nombreux types cellulaires *in vitro*, suggère le rôle 5 potentiel de FAK dans les processus néoplasiques. Une étude récente a effectivement démontré l'augmentation de la prolifération des cellules tumorales *in vivo* après induction de l'expression de FAK dans des cellules d'astrocytome humain [Cary L.A. et al. *J. Cell Sci.* 109 : 10 1787-94 1996 ; Wang D et al. *J. Cell Sci.* 113 : 4221-4230 2000]. De plus, des études immunohistochimiques de biopsies humaines ont démontré que FAK était surexprimé dans les cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde, du colon, du mélanome, du cerveau et du poumon, le niveau 15 d'expression de FAK étant directement corrélé aux tumeurs présentant le phénotype le plus agressif [Weiner TM, et al. *Lancet.* 342 (8878) : 1024-1025 1993 ; Owens et al. *Cancer Research.* 55 : 2752-2755 1995 ; Maung K. et al. *Oncogene* 18 : 6824-6828 1999 ; Wang D et al. *J. Cell Sci.* 20 113 : 4221-4230 2000].

Tie-2

Tie-2 (TEK) est un membre d'une famille de récepteurs à tyrosine kinase, spécifique des cellules endothéliales. Tie2 est le premier récepteur à activité tyrosine kinase 25 dont on connaît à la fois l'agoniste (angiopoïetine 1 ou Ang1) qui stimule l'autophosphorylation du récepteur et la signalisation cellulaire [S. Davis et al (1996) *Cell* 87, 1161-1169] et l'antagoniste (angiopoïetine 2 ou Ang2) [P.C. Maisondieu et al. (1997) *Science* 277, 55-60]. 30 L'angiopoïetine 1 peut synergiser avec le VEGF dans les derniers stades de la néo-angiogénèse [Asahara T. *Circ. Res.* (1998) 233-240]. Les expériences de knock-out et les manipulations transgéniques de l'expression de Tie2 ou de Ang1 conduisent à des animaux qui présentent des défauts 35 de vascularisation [D.J. Dumont et al (1994) *Genes Dev.*

8, 1897-1909 et C. Suri (1996) Cell 87, 1171-1180]. La liaison d'Ang1 à son récepteur conduit à l'autophosphorylation du domaine kinase de Tie2 qui est essentielle pour la néovascularisation ainsi que pour le 5 recrutement et l'interaction des vaisseaux avec les péricytes et les cellules musculaires lisses ; ces phénomènes contribuent à la maturation et la stabilité des vaisseaux nouvellement formés [P.C. Maisonnier et al (1997) Science 277, 55-60]. Lin et al (1997) J. Clin. 10 Invest. 100, 8: 2072-2078 et Lin P. (1998) PNAS 95, 8829-8834, ont montré une inhibition de la croissance et de la vascularisation tumorale, ainsi qu'une diminution des métastases de poumon, lors d'infections adénovirales ou d'injections du domaine extracellulaire de Tie-2 (Tek) 15 dans des modèles de xénogreffes de tumeur du sein et de mélanome.

Les inhibiteurs de Tie2 peuvent être utilisés dans les situations où une néovascularisation se fait de façon inappropriée (c'est-à-dire dans la rétinopathie 20 diabétique, l'inflammation chronique, le psoriasis, le sarcome de Kaposi, la néovascularisation chronique due à la dégénération maculaire, l'arthrite rhumatoïde, l'hémoangiome infantile et les cancers).

Aurora 2

25 De nombreuses protéines impliquées dans la ségrégation des chromosomes et l'assemblage du fuseau ont été identifiées dans la levure et la drosophile. La désorganisation de ces protéines conduit à la non-ségrégation des chromosomes et à des fuseaux monopolaires 30 ou désorganisés. Parmi ces protéines, certaines kinases, dont Aurora et Ipl1, provenant respectivement de *S. cerevisiae* et de drosophile, sont nécessaires pour la ségrégation des chromosomes et la séparation du centrosome. Un analogue humain de Ipl1 de levure a été 35 récemment cloné et caractérisé par différents

laboratoires. Cette kinase, nommée aurora2, STK15 ou BTAK appartient à la famille des kinases à serine/thréonine. Bischoff et al. ont montré que Aurora2 est oncogène, et est amplifié dans les cancers colorectaux humains (EMBO J, 1998, 17, 3052-3065). Cela a également été exemplifié dans des cancers impliquant des tumeurs épithéliales telles que le cancer du sein.

AKT

La protéine kinase AKT (également connue sous le nom de PKB) et la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) sont impliqués dans une voie de signalisation cellulaire qui transmet des signaux venant de facteurs de croissance activant des récepteurs membranaires.

Cette voie de transduction est impliquée dans de multiples fonctions cellulaires: régulation de l'apoptose, contrôle de la transcription et de la traduction, métabolisme du glucose, angiogénèse et intégrité mitochondriale. Identifié d'abord comme un acteur important dans les voies de signalisation insulino-dépendantes régulant des réponses métaboliques, la séro-thréonine kinase AKT a ensuite été identifiée comme un médiateur jouant un rôle clé dans la survie induite par des facteurs de croissance. Il a été montré qu'AKT pouvait inhiber la mort par apoptose induite par des stimuli variés, dans un certain nombre de types cellulaires et de cellules tumorales. En accord avec ces constatations, il a été montré qu'AKT pouvait, par phosphorylation de résidus séro-thréonine donnés, inactiver BAD, GSK3 β , caspase-9, le facteur de transcription Forkhead et activer IKKalpha et e-NOS. Il est intéressant de noter que la protéine BAD est retrouvée hyper-phosphorylée dans 11 lignées cellulaires humaines tumorales sur 41 étudiées. De plus, il a été montré que l'hypoxie modulait l'induction du VEGF dans des cellules transformées par Ha-ras en activant la voie PI3K/AKT et en impliquant la

séquence de fixation du facteur de transcription HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) appelé HRE pour « hypoxo-responsive-element ».

AKT joue un rôle très important dans les pathologies 5 cancéreuses. L'amplification et/ou la surexpression d'AKT a été rapportée dans de nombreuses tumeurs humaines comme le carcinome gastrique (amplification d'AKT1), les carcinomes de l'ovaire, du sein ou du pancréas (amplification et surexpression d'AKT2) et les carcinomes 10 du sein déficients en récepteurs aux oestrogènes ainsi que les carcinomes de la prostate indépendants des androgènes (surexpression d'AKT3). De plus, AKT est activée constitutivement dans toutes les tumeurs PTEN (-/-), la phosphatase PTEN étant déletée ou inactivée par 15 des mutations dans de nombreux types de tumeurs comme les carcinomes de l'ovaire, de la prostate, de l'endomètre, les glioblastomes et les mélanomes. AKT est également impliqué dans l'activation oncogénique de bcr-abl (Références : Khawaja A., Nature 1999, 401, 33-34; 20 Cardone et al. Nature 1998, 282, 1318-1321 ; Kitada S. et al., Am J Pathol 1998 Jan ; 152(1) : 51-61 ; Mazure NM et al. Blood 1997, 90, 3322-3331 ; Zhong H. et al. Cancer Res. 2000, 60, 1541-1545).

IGF-I-R (Insulin Growth Factor-1 Receptor)

25 Le récepteur de type 1 pour l'insulin-like growth factor (IGF-I-R) est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase qui se lie en premier lieu à l'IGF I mais aussi à l'IGF II et à l'insuline avec une plus faible affinité. La liaison de l'IGF I à son récepteur entraîne 30 une oligomérisation du récepteur, l'activation de la tyrosine kinase, l'autophosphorylation intermoléculaire et la phosphorylation de substrats cellulaires (principaux substrats : IRS1 et Shc). Le récepteur activé par son ligand induit une activité mitogénique dans les 35 cellules normales. Cependant IGF-I-R joue un rôle

important dans la croissance dite anormale.

Plusieurs rapports cliniques soulignent le rôle important de la voie IGF-I dans le développement des cancers humains :

5 IGF-I-R est souvent trouvé sur-exprimé dans de nombreux types tumoraux (sein, colon, poumon, sarcome ...) et sa présence est souvent associée à un phénotype plus agressif.

De fortes concentrations d'IGF1 circulant sont
10 fortement corrélées à un risque de cancer de la prostate, poumon et sein.

De plus, il a été largement documenté que IGF-I-R est nécessaire à l'établissement et au maintien du phénotype transformé *in vitro* comme *in vivo* [Baserga R, 15 *Exp. Cell. Res.*, 1999, 253, pages 1-6]. L'activité kinase d'IGF-I-R est essentielle à l'activité de transformation de plusieurs oncogènes: EGFR, PDGFR, l'antigène grand T du virus SV40, Ras activé, Raf, et v-Src. L'expression d'IGF-I-R dans des fibroblastes normaux induit un phénotype néoplasique, qui peut ensuite entraîner la formation de tumeur *in vivo*. L'expression d'IGF-I-R joue 20 un rôle important dans la croissance indépendante du substrat. IGF-I-R a également été montré comme un protecteur dans l'apoptose induite par chimiothérapie-, 25 radiation-, et l'apoptose induite par des cytokines. De plus, l'inhibition d'IGF-I-R endogène par un dominant négatif, la formation de triple hélice ou l'expression d'un antisens provoque une suppression de l'activité transformante *in vitro* et la diminution de la croissance 30 de tumeurs dans les modèles animaux.

La présente demande concerne ainsi particulièrement de nouveaux inhibiteurs du récepteur VEGFR-2 (KDR) pouvant être utilisés notamment pour le traitement anti-angiogénique en oncologie.

35 La présente invention concerne également de nouveaux inhibiteurs du récepteur FAK qui peuvent être utilisés

pour des traitements en oncologie.

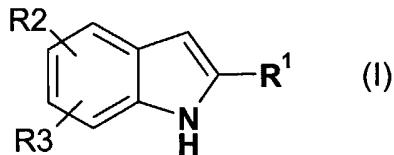
La présente invention concerne également de nouveaux inhibiteurs du récepteur Tie-2 qui peuvent être utilisés pour des traitements en oncologie.

5 La présente invention concerne également de nouveaux inhibiteurs de récepteur Aurora qui peuvent être utilisés pour des traitements en oncologie.

La présente invention concerne également de nouveaux inhibiteurs du récepteur AKT qui peuvent être utilisés
10 pour des traitements en oncologie.

La présente invention concerne ainsi également de nouveaux inhibiteurs du récepteur IGF-1R qui peuvent être utilisés pour des traitements en oncologie.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de
15 formule (I) :



dans laquelle :

R¹ représente un radical pyrazolylique ou indazolylique, ces radicaux pyrazolylique ou indazolylique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, nitro, cyano, R⁴, OR⁴, SR⁴, -COR⁴, -OC(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)OH libre ou salifié, -N(R⁵)C(=O)R⁴, -N(R⁵)C(=O)OR⁴, -S(O)nR⁴, -S(O)nOR⁴, -N(R⁵)SO₂R⁴, -OS(O)nR⁴, -NY₁Y₂, -C(=O)NY₁Y₂, -OC(=O)NY₁Y₂, -N(R⁵)C(=O)NY₁Y₂, -S(O)nNY₁Y₂ et thiénylique éventuellement substitués,

R² et R³ sont tels que :
soit R² et R³, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les
30 radicaux hydroxyle, nitro, cyano, R⁴, -OR⁴, -COR⁴,

-OC(=O)R4, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -N(R5)C(=O)R4,
-N(R5)C(=O)OR4, -S(O)nR4, -S(O)nOR4, -N(R5)SO2R4,
-NY1Y2, -C(=O)NY1Y2, -N(R5)C(=O)NY1Y2, -S(O)nNY1Y2 et
-OC(=O)NY1Y2,

5 soit R2 et R3 forment avec le reste phényle du radical indole un cycle carboné de 4 à 6 chaînons renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S, ce cycle étant éventuellement substitué

10 R4 représente alkyle, alk-NY1Y2, alk-CO-NY1Y2, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyl-alkyle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle et arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

15 R5 représente hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkyl-alkyle éventuellement substitués,

Y1 et Y2 sont tels que:

20 soit Y1 et Y2 identiques ou différents représentent H, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, arylcarboxy, hétéroaryle, hétéroarylalkyle et hétéroarylcarboxy, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

25 soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé éventuellement substitué,

tous les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, 30 hétérocycloalkylalkyle, aryle, aryloxy, arylalkyle, arylcarboxy, hétéroaryle, hétéroarylalkyle et hétéroarylcarboxy, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle,

carboxyalkyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy libre, salifié ou estérifiée par un radical alkyle éventuellement substitué, -Nalk-COalk, -NH-COalk, S(O)n-alk, NH-S(O)n-alkyle, -NHCO-NY3Y4, 5 -C(=O)-NY3Y4 et S(O)n-NY3Y4, aryle, arylalcoxy, aryloxy, aryloxyalkyle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle éventuellement substitués,

avec Y3 et Y4 identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle ou aryle éventuellement substitués,

10 ces derniers radicaux alkyle (alk), hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, carboxy libre, salifié ou estérifiée, amino, alkylamino, dialkylamino et 15 phénylamino, hydroxyle, alcoxy et NHCOalkyle,

tous les radicaux phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

n représente un entier de 0 à 2,

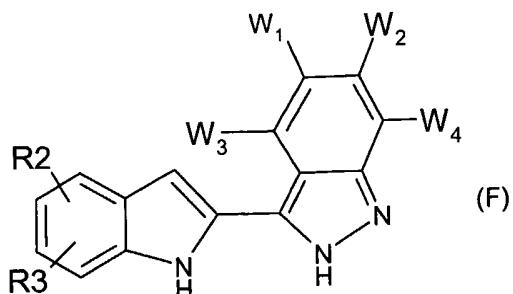
alk représente alkyle de 1 à 6 atomes de carbone,

20 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

25 De préférence, les produits de formule (I) de la présente invention ne représentent pas :

i) des produits de formule (I) dans lesquels R2 et R3 représentent tous deux un radical nitro, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant les 30 valeurs indiquées ci-dessus,

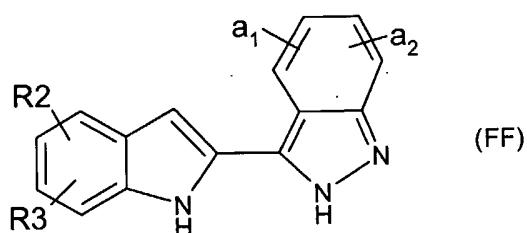
ii) des produits de formule (I) appartenant à la formule (F) :



dans laquelle R2 et R3 représentent les valeurs indiquées ci-dessus et W3 et W4 représentent tous deux un atome d'hydrogène, alors :

- 5 soit W1 représente hydrogène et W2 ne représente pas aryle, hétéroaryle ou Y-X avec Y choisi parmi O, S, C=CH₂, C=O, S=O, SO₂, alkylidène, NH et N(C₁-C₈)alkyle et X choisi parmi aryle, hétéroaryle, NH(alkyle), NH cycloalkyle, NH(hétérocycloalkyle), NH(aryl), NH(hétéroaryl), NH(alcoxy) et NH(dialkylamide),
- 10 soit W2 représente hydrogène et W1 ne représente pas alkyle, alkényle, aryle, hétéroaryl, carbocycle ou hétérocycle,

iii) des produits de formule (I) appartenant à la formule
15 (FF) :



- dans laquelle
- R2 et R3, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs suivantes hydrogène, COOalkyl, COOaryl,
20 COOalkenyl, COOalkynyl, CO₂H, halogène, OH, O-perfluoro-alkyl, CONR₇R₈, CN, COOcycloalkyl, COOheterocyclyl, SO₂NR₇R₈, SO₂alkyl, éventuellement substitués,

étant entendu que l'un de R2 et R3 ne représente pas hydrogène,
et a1 et a2 sont choisis parmi hydrogène, COOalkyl,
COOaryl, COOalkenyl, COOalkynyl, CO2H, halogène, OH,
5 O-perfluoroalkyl, CONR7R8, CN, COOcycloalkyl,
COOhétérocyclyl, SO2NR7R8, SO2alkyl, éventuellement
substitués.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R1 10 représente un radical pyrazolyle ou indazolyle, ces radicaux pyrazolyle ou indazolyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, nitro, cyano, R4, OR4, SR4, -COR4, -OC(=O)R4, -C(=O)OR4, 15 -C(=O)OH libre ou salifié, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)C(=O)OR4, -S(O)nR4, -S(O)nOR4, -N(R5)SO2R4, -OS(O)nR4, -NY1Y2, -C(=O)NY1Y2, -OC(=O)NY1Y2, -N(R5)C(=O)NY1Y2, -S(O)nNY1Y2 et thiényle éventuellement substitués,

R2 et R3 sont tels que :
20 soit R2 et R3, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, nitro, cyano, R4, -OR4, -COR4, -OC(=O)R4, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)C(=O)OR4, 25 -S(O)nR4, -S(O)nOR4, -N(R5)SO2R4, -NY1Y2, -C(=O)NY1Y2, -N(R5)C(=O)NY1Y2, -S(O)nNY1Y2 et -OC(=O)NY1Y2,

soit R2 et R3 forment avec le reste phényle du radical indole un cycle carboné de 4 à 6 chaînons renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou 30 différents choisis parmi O, N et S, ce cycle étant éventuellement substitué

R4 représente alkyle, alk-NY1Y2, alk-CO-NY1Y2, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyl-alkyle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle et

arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

R5 représente hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, 5 cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkylalkyle éventuellement substitués,

Y1 et Y2 sont tels que:

soit Y1 et Y2 identiques ou différents représentent H, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, 10 hétérocycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, arylcarboxy, hétéroaryle, hétéroarylalkyle et hétéroarylcarboxy, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé 15 éventuellement substitué,

tous les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle, aryle, aryloxy, arylalkyle, arylcarboxy, hétéroaryle, hétéroarylalkyle et 20 hétéroarylcarboxy, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy libre, salifié ou estérifié par 25 un radical alkyle éventuellement substitué, -Nalk-COalk, -NH-COalk, S(O)n-alk, NH-S(O)n-alkyle, -NHCO-NY3Y4, -C(=O)-NY3Y4 et S(O)n-NY3Y4, aryle, arylalcoxy, aryloxy, aryloxyalkyle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle éventuellement substitués,

30 avec Y3 et Y4 identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle ou aryle éventuellement substitués, ces derniers radicaux alkyle (alk), hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les

atomes d'halogène et les radicaux alkyle, carboxy libre, salifié ou estérifiée, amino, alkylamino, dialkylamino et phénylamino,

tous les radicaux phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,
5

n représente un entier de 0 à 2,

alk représente alkyle de 1 à 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
10 diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R1
15 représente un radical pyrazolyle ou indazolyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les valeurs indiquées à la revendication 1,

R2 et R3 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyle éventuellement substitué par NY1Y2, alkényle, -OR4, -CO-R4, -O-COR4, -OS(O)NR4, -O(CH2)n-CO-R4, nitro, cyano, aryle, hétéroaryle et aryloxy, carboxy libre, salifié, estérifiée par un radical alkyle éventuellement substitué ou amidifié par un radical NY1Y2 tel que soit Y1 et Y2 identiques ou différents sont choisis parmi H, les radicaux alkyle, alcooxyalkyle, cycloalkyle, phénoxyalkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle,
25 hétéroarylalkyle, arylcarboxy et hétéroarylcarboxy éventuellement susbtitués, soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant 5 ou 6 chainons éventuellement substitué,
30

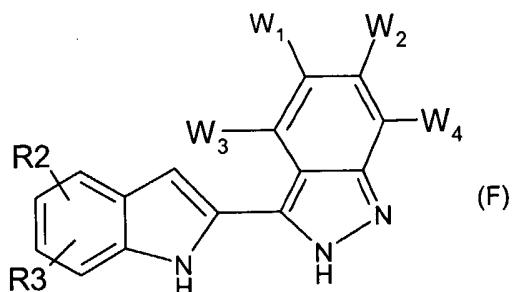
étant entendu que R₂ et R₃ consécutifs peuvent former avec le radical indole auquel ils sont attachés un cycle carboné renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S,

R₄ représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle et cycloalkylalkyle éventuellement substitués, tous les radicaux alkyle, alkényle, aryle, hétéroaryle, aryloxy, cycloalkyle et hétérocycloalkyle contenus dans les radicaux ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, phényle, thiényle, phénoxy, phénoxyalkyle, phénylalcoxy, -NH₂, -NH(alk), -N(alk)₂, -NH-SO₂-alkyle, -NH(phényl), -NH(phénylalkyl), carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle éventuellement substitué, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alk), C(=O)-N(alk)₂, -NH-COalk, -C(=O)alk, -N(H)C(=O)alk, S(O)n-alk, S(O)n-NH₂, S(O)n-NH(alk) et S(O)n-N(alk)₂, tous les radicaux alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol et un ou plusieurs atomes d'halogène,

n représente un entier de 0 à 2,

étant entendu que lorsque R₁ représente un radical indazolyle pour donner les produits de formule (I) suivants répondant à la formule (F) :



dans laquelle R2 et R3 représentent les valeurs indiquées ci-dessus et W3 et W4 représentent tous deux un atome d'hydrogène, alors :

- 5 soit W1 représente hydrogène et W2 ne représente pas aryle, hétéroaryle ou Y-X avec Y choisi parmi O, S, C=CH₂, C=O, S=O, SO₂, alkylidène, NH et N(C₁-C₈)alkyle et X choisi parmi aryle, hétéroaryle, NH(alkyle), NHcycloalkyle, NH(hétérocycloalkyle), NH(aryl),
- 10 NH(hétéroaryl), NH(alcoxy) et NH(dialkylamide), soit W2 représente hydrogène et W1 ne représente pas alkyle, alkényle, aryle, hétéroaryle, carbocycle ou hétérocycle,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les 15 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Il est évident que selon le cycle que représente R1 et 20 son nombre de chaînons, R1 peut comporter un à quatre substituants.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- le terme radical alkyle désigne les radicaux, linéaires et
- 25 le cas échéant ramifiés, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle et également

heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- le terme radical hydroxyalkyle désigne les radicaux alkyle indiqués ci-dessus substitués par au moins un radical hydroxyle
5
- le terme alkényle désigne des radicaux linéaires ou ramifiés renfermant au plus 10 atomes de carbone et renfermant une ou plusieurs double liaisons : on peut citer notamment les radicaux vinyle, 1-propényle, allyle, butényle, 3-méthyle-2-butényle mais aussi par exemple septa-, octa-, nona- ou deca-dienyl comme par exemple octa-2,6- dienyl
10
- le terme alkynyle désigne des radicaux linéaires ou ramifiés renfermant au plus 10 atomes de carbone : on peut citer notamment les radicaux alkyle décrits ci-dessus contenant 2 à 10 atomes de carbone et renfermant une ou deux triple liaisons
15
- le terme alkylthio désigne des radicaux linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone tels que notamment les radicaux méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentylthio, isopentylthio, hexylthio ou encore isohexytlthio ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : parmi ces radicaux alkylthio, on choisit de préférence parmi ceux cités ci-dessus, ceux qui renferment au plus 4 atomes de carbone. Il est précisé que tous les radicaux alkylthio sont tels que l'atome de soufre est éventuellement oxydé en sulfone ou sulfoxyde par un ou
20
- le terme radical alcoxy désigne les radicaux linéaires et le cas échéant ramifiés renfermant au plus 10 atomes de carbone, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopro-
25
- le terme radical alcoxy désigne les radicaux linéaires et le cas échéant ramifiés renfermant au plus 10 atomes de carbone, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopro-
30

- pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- le terme radical alkényloxy désigne les radicaux linéaires et ramifiés -O alkényle avec alkényle tel que défini ci-dessus
 - les termes NH(alk) et N(alk)(alk) désigne des radicaux amino substitués respectivement par un ou deux radicaux alkyle, de tels radicaux alkyle étant linéaires ou ramifiés et choisis parmi les radicaux alkyle tels que définis ci-dessus, renfermant de préférence au plus 4 atomes de carbone
 - le terme acyle désigne un radical R-C(O)- dans lequel R représente un radical choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, amino éventuellement substitué tel que défini ci-dessus, les radicaux aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, ou hétérocycloalkyle, par exemple les radicaux phényle ou pyrrolidinylo : le terme acyle désigne ainsi par exemple notamment les radicaux formyle, les radicaux acétyle, propionyle, butanoyle, pentanoyl, hexanoyl, benzoyle et pyrrolidinylcarbonyle
 - le terme acylamino désigne les radicaux -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alk) et -C(O)-N(alk)(alk) : dans ces radicaux, NH(alk) et N(alk)(alk) ont les significations indiquées ci-dessus
 - le terme atome d'halogène désigne les atomes de chlore, de brome, d'iode ou de fluor et de préférence l'atome de chlore, de brome ou de fluor,
 - les termes aryle et hétéroaryle désignent des radicaux saturés, respectivement carbocyclique et hétérocyclique contenant un ou plusieurs hétéroatomes, monocyclique ou bicyclique renfermant au plus 12 chaînons,

- le terme radical carbocyclique ou hétérocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant au plus 12 chaînons, saturé ou insaturé, contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N, 5 NH ou S, et pouvant contenir un chaînon -C(O), regroupe les définitions qui suivent :

- le terme radical carbocyclique non saturé désigne notamment un radical cycloalkyle

10 - le terme radical cycloalkyle désigne les radicaux cyclo-propyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle et tout particulièrement les radicaux cyclopentyle et cyclohexyle,

- le terme radical hétérocyclique monocyclique désigne un radical saturé ou insaturé constitué de 5 ou 6 chaînons 15 tel que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote : un tel radical hétérocyclique ou hétérocycloalkyle désigne ainsi un radical carbocyclique interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote 20 ou de soufre étant entendu que les radicaux hétérocycliques peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces 25 radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents. On peut citer notamment le radical dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, morpholinyle, pipérazinyle, pipérazinyle substitué par un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 30 4 atomes de carbone, pipéridyle, morpholinyle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, 3-furyle, pyrimidinyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle pyrimidyle, 35 pyrazolinyle, pyrrolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle libre

ou salifié thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle. On peut citer tout particulièrement les radicaux morpholinyle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, 5 tétrahydrofuryle, thiényle, tétrahydrothiényle, hexahydropyranne, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrazolinyle, isoxazolyle, pyridyle, pyrrolidinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridazinyle, oxodihydropyridazinyle,

- le terme radical hétérocyclique bicyclique désigne un radical saturé (hétéroaryle) ou insaturé constitué de 8 à 10 chaînons tel que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote et notamment des groupes hétérocycliques condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, par exemple benzothiényle tel que 15 3-benzothiényle, benzothiazolyle, quinolyde, isoquinolyde, téralone, benzofuryle, dihydrobenzo-furanne, éthylènedioxyphényle, thianthrényle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, 20 thionaphthyle, indolyle, purinyle, indazolyle, thienopyrazolyle, tétrahydro-indazolyle, tétrahydrocyclopentapyrazolyle, dihydrofuro-pyrazolyle, tétrahydro-pyrrolopyrazolyle, oxotétrahydro-pyrrolopyrazolyle, tétrahydronaphtopyrazolyle, tétrahydropsyridinopyrazolyle, 25 ou oxodihydropyridino-pyrazolyle,

- le terme radical carbocyclique saturé (aryle) désigne notamment les radicaux phényle et naphtyle et plus particulièrement le radical phényle. On peut noter qu'un radical carbocyclique contenant un chaînon -C(O) est par 30 exemple le radical téralone.

- le terme alkylphényle désigne un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle tels que définis ci-dessus linéaires ou ramifiés de préférence renfermant au plus 4 atomes de carbone.

35 Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I)

peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

- parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la 10 N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,
- 15 - parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyl-oxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, 20 benzyle ou phénéthyle.
- 25

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, 30 phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides 35

alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthane-disulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérie peut être définie dans son sens large comme l'isomérie de composés ayant les mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérie géométrique ou isomérie cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle les substituants desdits produits de formule (I) sont choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus et notamment les radicaux aryle représentent les radicaux phényle et naphtyle ;

les radicaux hétéroaryle représentent les radicaux furyle, thiényle, benzothiényle, thianthrényle ; pyridyle, pyrazolyle, benzimidazolyle, benzofuranne, isobenzofuranne, dihydrobenzofuranne, quinoléinyde, quinolone, adamantyl, isoxazolyle et dihydroquinoléinyde ; les radicaux cycloalkyle représentent les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle ; les radicaux hétérocycloalkyle représentent les radicaux hexahydropyranne, pipéridyle et morpholino ; les radicaux

- hétérocycloalkylalkyle représentent les radicaux hexahydropyrannalkyle, pipéridylalkyle et morpholino-alkyle ; les radicaux arylalkyle représentent les radicaux phénylalkyle, éthylènedioxyphénylalkyle et 5 naphtylalkyle ; les radicaux hétéroarylalkyle représentent les radicaux thienylalkyle, pyridylalkyle, furylalkyle, pyrazolylalkyle, benzothiénylalkyle, dihydrobenzofurannalkyle et benzimidazolalkyle ; les radicaux aryloxy représentent les radicaux phénoxy et 10 naphtyloxy ; les radicaux arylalcoxy représentent le radical phénylalcoxy et naphtylalcoxy ; les radicaux aryloxyalkyle représentent le radical phénoxyalkyle ; tous ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus,
- 15 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.
- 20 La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R1 représente un radical pyrazolyle ou indazolyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux OH, R4, OR4, SR4, -COR4, -O-COR4, -OS(O)NR4, NO2, CN, CF3, OCF3, 25 NY1Y2, carboxy libre ou salifié ou estérifié, -C(=O)-NY1Y2, -N(R5)C(=O)NY1Y2, -NH-CO-R4, S (O)n-alk, S(O)n-NY1Y2, -NR5-C(=O)R4, -NR5-S(O)nR4, -NR5-C(=O)OH, -NR5-C(=O)OR4, -OC(=O)NY1Y2 et thiényle, tous ces 30 radicaux étant éventuellement substitués,

R2 et R3 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; alkyle éventuellement substitué par NY1Y2 ; alkényle ; alcoxy ; nitro ; cyano ; furyle ; 35 thiényle ; benzothiényle ; naphtyle ; thianthrényle ;

phényle ; phénoxy et carboxy libre, salifié, estérifiée par un radical alkyle ou amidifié par un radical NY₁Y₂, étant entendu que R₂ et R₃ peuvent former avec le radical indole auquel ils sont attachés un radical 4,5-éthylène dioxybenzimidazole ou un radical 4,5-méthylène dioxybenzimidazole éventuellement substitués,

avec NY₁Y₂ tel que soit Y₁ et Y₂ identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle alcoxyalkyle ; phénoxyalkyle ; phényle ; phénylalkyle ; phénylcarboxy ; naphtyle ; naphtylalkyle ; cycloalkylalkyle ; cycloalkyle ; furylalkyle ; naphtylalkyle ; thiénylalkyle ; pipéridylalkyle ; pyridylalkyle ; benzothiénylalkyle ; pyrazolylalkyle ; pyridylcarboxy ; dihydrobenzofurannalkyle ; hexahydropyranalkyle ; éthylènedioxyphénylalkyle ; benzimidazolylalkyle ; tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

soit Y₁ et Y₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, hexahydrofuranne, morpholinyle ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués,

R₄ représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, phényle et cycloalkylalkyle éventuellement substitués,

R₅ représente hydrogène, alkyle ou phényle éventuellement substitué, tous les radicaux alkyle, alkényle, phényle, phénoxy, furyle, thiényle, pipéridyle, pyridyle, pyrazolyle et benzimidazolyle contenus dans les radicaux ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, cyano, nitro, alkyle, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, CF₃, OCF₃, NH₂, NH_{Alk}, N(alk)₂, NH(phényl), NH(phénylalkyl), carboxy libre,

salifié ou estérifiée par un radical alkyle, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alk), C(=O)-N(alk)₂, NH-COalk, -C(=O)alk, S(O)n-alk, S(O)n-NH₂, S(O)n-NH(alk), S(O)n-N(alk)₂, thiényle, phénylalkyle, phénoxyalkyle, phénoxy, 5 phénylalcoxy, morpholino, pipéridyle et phényle, dans tous ces radicaux le radical phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical cyano, CF₃, OCF₃, alkyle, phényl-S(O)n-alk-phényle, alcoxy, NH₂, 10 NHalk, N(alk)₂, SO₂NH₂, SO₂Nalk ou SO₂N(alk)₂, avec n représente un entier de 0 à 2 tous les radicaux alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, 15 tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les 20 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R₁ représente un radical pyrazolyde ou indazolyde 25 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux R₄, OR₄, SR₄, thiényle, -N(R₅)C(=O)R₄, -N(R₅)SO₂R₄, -NY₁Y₂, -C(=O)NY₁Y₂ ou -NH-C(=O)NY₁Y₂,

R₂ et R₃ identiques ou différents sont choisis parmi 30 l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifiée par un radical alkyle ou amidifié par un radical NY₁Y₂ tel que soit Y₁ et Y₂ identiques ou différents sont choisis parmi l'atome

d'hydrogène, les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, furylalkyle et pyridylcarboxy,

soit Y₁ et Y₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, 5 pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués,

10 R₄ représente alkyle, cycloalkyle, phényle et cycloalkylalkyle éventuellement substitués, R₅ représente un atome d'hydrogène ou alkyle éventuellement substitué,

tous les radicaux alkyle, alcoxy, phényle et phénoxy 15 indiqués ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, carboxy libre, salifié ou estérifié, NH₂, NHAlk, N(Alk)₂, NHSO₂Alk, phénylamino, phénylalkylamino, 20 phényle, morpholino, furyle et pyridyle,

tous les radicaux alkyle, Alk et alcoxy indiqués ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone,

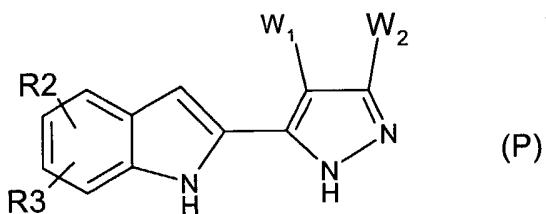
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les 25 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi particulièrement pour objet 30 les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (I) dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont parmi les significations indiquées ci-dessus avec NY₁Y₂ tel que soit Y₁ et Y₂ identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle,

- phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle,
furylalkyle et pyridylcarboxy,
soit Y₁ et Y₂ forment ensemble avec l'atome d'azote
auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholino
ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second
5 atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes
éventuellement substitués par un radical NH₂, NHAlk,
N(Alk)₂ ou NHSO₂Alk, un radical morpholino, furyle ou
pyridyle,
- 10 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les
formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les
acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales
et organiques desdits produits de formule (I).
- 15 La présente invention a ainsi pour objet les produits de
formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R₁
représente un radical pyrazolyde éventuellement substitué
par un ou deux substituants choisis parmi les valeurs
indiquées ci-dessus,
- 20 les autres substituants R₂, R₃, R₄ et R₅ étant choisis
parmi les valeurs définies ci-dessus,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les
formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les
25 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales
et organiques desdits produits de formule (I).
- Dans les produits de formule (I) ci-dessus, on note
particulièrement ceux pour lesquels R₁ représente un
radical pyrazolyde non substitué sur son atome d'azote NH
30 et éventuellement substitué par un ou deux substituants
choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus,
les autres substituants R₂, R₃, R₄ et R₅ étant choisis
parmi les valeurs définies ci-dessus,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales 5 et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R1 représente un radical pyrazolylique répondant à la formule (P) :



- 10 dans laquelle R2 ou R3 représentent les valeurs indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes et W1 et W2 sont tels que :
- soit W1 et W2, identiques ou différents sont choisis 15 parmi hydrogène, OR4, SR4, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)SO2R4, -NY1Y2, -N(R5)C(=O)NY1Y2 et -C(=O)NY1Y2,
- soit l'un de W1 et W2 représente hydrogène, OR4 ou SR4 et l'autre de W1 et W2 représente hydrogène, -N(R5)C(=O)R4, 20 -N(R5)SO2R4, -NY1Y2, -N(R5)C(=O)NY1Y2 ou -C(=O)NY1Y2,
- soit W1 représente hydrogène, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)SO2R4, -NY1Y2(NH2), -N(R5)C(=O)NY1Y2 ou -C(=O)NY1Y2 et W2 25 représente hydrogène, OR4 ou SR4, étant entendu que W1 et W2 ne représentent pas tous deux hydrogène,
- avec R4, R5, Y1 et Y2 tels que définis ci-dessus, 30 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R1 représente un radical pyrazolyle substitué par deux substituants W1 et W2 tels que l'un représente hydrogène, 5 OR4 ou SR4 et l'autre représente hydrogène, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)SO2R4, -NY1Y2, -C(=O)NY1Y2 ou -NH-C(=O)NY1Y2, étant entendu que W1 et W2 ne représentent pas tous deux hydrogène,

10 avec R4 représente alkyle, cycloalkyle ou phényle éventuellement substitués, R5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle éventuellement substitués,

15 NY1Y2 étant tel que soit Y1 et Y2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle et pyridylcarboxy éventuellement substitués, soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, morpholino ou 20 pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués,

tous les radicaux alkyle, alcoxy et phényle indiqués ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical NH2, NHAlk, N(Alk)2, NHSO2Alk, un radical morpholino, furyle pyridyle ou un radical phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, 30 amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, hydroxyle, alcoxy et NHCOalk,

tous les radicaux alkyle, Alk et alcoxy indiqués ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux pyridyle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un atome d'halogène,
R2 et R3 étant choisis parmi les valeurs définies à l'une quelconque des revendications précédentes,

5 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

10 La présente invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R1 représente un radical pyrazolyle substitué par deux substituants W1 et W2 tels que l'un représente hydrogène, OR4 ou SR4 et l'autre représente hydrogène, $-N(R5)C(=O)R4$, $-N(R5)SO2R4$, $-NY1Y2$,
15 $-C(=O)NY1Y2$ ou $-NH-C(=O)NY1Y2$, étant entendu que W1 et W2 ne représentent pas tous deux hydrogène,
avec R4 représente alkyle, cycloalkyle ou phényle
20 éventuellement substitués,
R5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle éventuellement substitués,
NY1Y2 étant tel que soit Y1 et Y2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les
25 radicaux alkyle et pyridylcarboxy éventuellement substitués, soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome
30 d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués,
tous les radicaux alkyle, alcoxy et phényle indiqués ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un

radical NH₂, NHAlk, N(Alk)₂, NHSO₂Alk, un radical morpholino, furyle ou pyridyle,
tous les radicaux alkyle, Alk et alcoxy indiqués ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au
5 plus 6 atomes de carbone,
tous les radicaux pyridyle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un atome d'halogène,
R₂ et R₃ étant choisis parmi les valeurs définies à l'une quelconque des revendications,
10 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
15 La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R₁ représente un radical pyrazolyle substitué par deux substituants W₁ et W₂ tels que définis ci-dessus tel que l'un représente un atome d'hydrogène et
20 l'autre représente le radical OR₄ avec R₄ représente les radicaux alkyle, cycloalkyle ou phényle éventuellement substitués par un radical NH₂, NHAlk, N(Alk)₂, NHSO₂Alk, un radical morpholino, furyle, pyridyle ou un radical phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
25 atomes d'halogène et les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, hydroxyle, alcoxy et NHCOalk,
tous les radicaux alkyle, Alk et alcoxy indiqués ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au
30 plus 6 atomes de carbone,
R₂ et R₃ étant choisis parmi les valeurs définies ci-dessus,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales 5 et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R1 représente un radical indazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les 10 valeurs indiquées ci-dessus,

les autres substituants R2, R3, R4 et R5 étant choisis parmi les valeurs définies à l'une quelconque des revendications,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les 15 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi particulièrement pour objet 20 les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R1 représente un radical indazolyle,

R2 et R3 sont tels que l'un représente un atome 25 d'hydrogène et l'autre est choisi parmi les radicaux suivants: l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux alkyle éventuellement substitués par un radical NY1Y2, alcoxy, cyano et carboxy libre, salifié, estérifiée par un radical alkyle ou amidifié en un radical CONY1Y2,

NY1Y2 étant tel que soit Y1 et Y2 identiques ou 30 différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle et pyridylcarboxy, soit Y1 et Y2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, morpholino ou un radical pipérazinyle éventuellement

substitué par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués,

tous les radicaux alkyle, alcoxy et phényle indiqués ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un

5 radical NH₂, NHAlk, N(Alk)₂ ou NHSO₂Alk, un radical morpholino, furyle et pyridyle,

Alk signifiant alkyle,

tous les radicaux alkyle, Alk et alcoxy indiqués ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au

10 plus 4 atomes de carbone,

tous les radicaux pyridyle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un atome d'halogène,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et

15 diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie

20 ci-dessus dans laquelle R₁ représente un radical indazolyle,

R₂ et R₃ sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre est choisi parmi les radicaux suivants: l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les

25 radicaux alkyle éventuellement substitués par un radical NY₁NY₂, les radicaux alcoxy éventuellement substitués par un radical morpholino, le radical cyano et le radical carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié en un radical CONY₁Y₂,

30 NY₁Y₂ étant tel que soit Y₁ et Y₂ identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, furylalkyle, pyridylcarboxy, pyridylalkyle dans lesquels les radicaux pyridyle sont

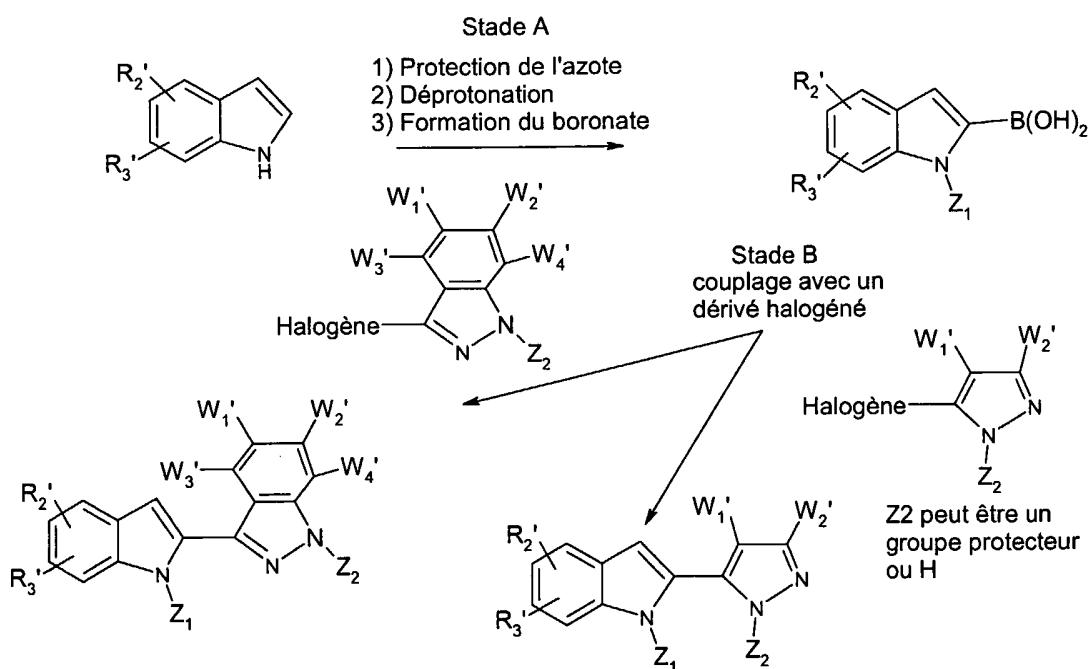
- eux-mêmes éventuellement substitués par un atome d'halogène, soit Y₁ et Y₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués par un radical NHSO₂CH₃, NH₂, NHAlk ou N(Alk)₂,
- tous les radicaux alkyle ou Alk et alcoxy indiqués ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- 10 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 15 La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :
- le 3-(5-cyano-indol-2-yl)-indazole
 - le 3-(indol-2-yl)-indazole
- 20 - le 3-(5-éthoxycarbonyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(N,N-diisopropyl)carboxamide-indol-2-yl)-indazole
 - le 3-(5-méthyl-indol-2-yl)-indazole
 - le 3-(5-chloro-indol-2-yl)-indazole
- 25 - le 3-(6-méthyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-carboxy-indol-2-yl)-indazole
 - le 3-(5-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-méthyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
 - le 3-(5-(morpholino-éthyloxy)-indol-2-yl)-indazole
- 30 - le 3-(5-aminométhyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(N-((2-furyl)-méthyl))-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
 - le 3-(6-méthoxycarbonyl-indol-2-yl)-indazole
 - le 3-(5-((2-chloro-pyridine-5-yl)-carboxamido)-

- méthylène) -indol-2-yl) -indazole
- le 3-(6-carboxy-indol-2-yl)-indazole
 - le 3-(6-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-méthyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- 5 - le 3-(6-(N-((2-furyl)-méthyl))-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(N-(4-méthylsulfonamide-phényl)-pipérazinocarboxamide)-indol-2-yl)-indazole
 - le 4-amino-3-(indol-2-yl)-pyrazole
- 10 La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :
- le 3-(5-éthoxycarbonyl-indol-2-yl)-indazole
 - le 3-(5-(N,N-diisopropyl)carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- 15 - le 3-(5-méthyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-chloro-indol-2-yl)-indazole
 - le 3-(6-méthyl-indol-2-yl)-indazole
 - le 3-(5-carboxy-indol-2-yl)-indazole
- 20 - le 3-(5-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-méthyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(morpholino-éthyloxy)-indol-2-yl)-indazole
 - le 3-(5-aminométhyl-indol-2-yl)-indazole
 - le 3-(5-(N-((2-furyl)-méthyl))-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- 25 - le 3-(5-((2-chloro-pyridine-5-yl)-carboxamido)-méthylène)-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(6-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-méthyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- 30 - le 3-(6-(N-((2-furyl)-méthyl))-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(N-(4-méthylsulfonamide-phényl)-pipérazinocarboxamide)-indol-2-yl)-indazole
 - le 4-amino-3-(indol-2-yl)-pyrazole
- 35 - le 3-[5-(1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-

phénol

- le N-{3-[5-(indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxy]methyl}-phénol}-acétamide
 - 2-[5-(3-fluoro-benzyloxy)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-indole
- 5 La présente invention a encore pour objet des procédés de préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus.
- Le schéma (1) ci-dessous donne notamment un procédé de synthèse général des produits de formule (I) tels que 10 définis ci-dessus pour lesquels R1 représente donc un radical pyrazolylique ou indazolylique.

SCHEMA 1



Les groupes protecteurs Z1 et Z2 pouvant être enlevés à ce stade ou ultérieurement

Dans ce schéma (1) :

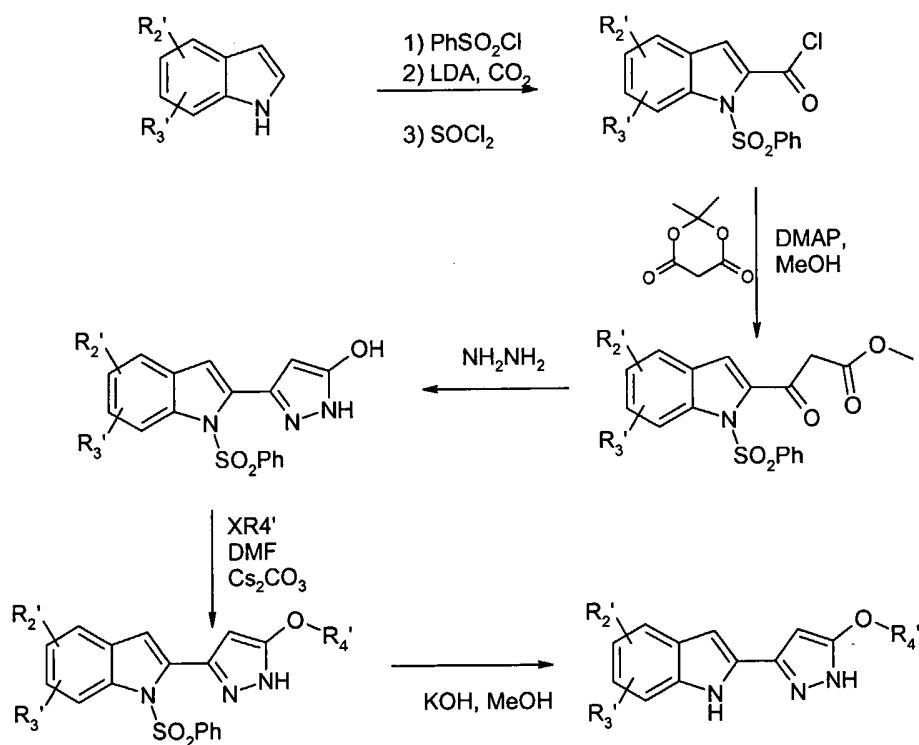
R_{2'} et R_{3'} représentent les valeurs de R₂ et R₃ telles que définies ci-dessus pour les produits de formule (I),

dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées.

W_{1'}, W_{2'}, W_{3'} et W_{4'} représentent les valeurs de W₁, W₂, W₃ et W₄ telles que définies ci-dessus dans lesquelles 5 les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, W₁, W₂, W₃ et W₄ représentant donc les éventuels substituants de R₁ tels que définis ci-dessus pour les produits de formule (I), soit W₁ et W₂ quand R₁ représente un radical pyrrazolyle et W₁, W₂, W₃ et W₄ 10 quand R₁ représente un radical indazolyle.

Le schéma (2) ci-dessous donne également un procédé de synthèse général des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus pour lesquels R₁ représente donc un radical pyrrazolyle.

15

SCHEMA 2

Dans ce schéma (2) :

R_{2'} et R_{3'} représentent les valeurs de R₂ et R₃ telles que définies ci-dessus pour les produits de formule (I), dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées.

5 R_{4'} représente les valeurs de R₄ telles que définies ci-dessus pour les produits de formule (I), dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées.

Une illustration du procédé ci-dessus est donnée dans la 10 préparation des exemples 20 à 22 de la présente invention.

De tels produits obtenus par les schémas ci-dessus peuvent être des produits de formule (I) ou encore des intermédiaires pour obtenir des produits de formule (I) 15 ou être transformés en d'autres produits de formule (I), peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification ou d'amidification de 20 fonction acide,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en 25 fonction oxime,
- e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifiée en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en 30 fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en 35 tétrazolyte,

i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
5 k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.
10

On peut noter que de telles réactions de transformation de substituants en d'autres substituants peuvent également être effectuées sur les produits de départ ainsi que sur les intermédiaires tels que définis ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les réactions indiquées dans le procédé décrit ci-dessus.

Le procédé décrit ci-dessus peut être réalisé selon les conditions usuelles connues de l'homme du métier et notamment selon les conditions réactionnelles décrites ci-après pour la préparation des exemples de la présente demande.

Notamment au stade A du schéma ci-dessus, on procède de préférence de la manière suivante :

Etape de protection de l'azote : en utilisant les groupements protecteurs connus de l'homme de l'art, tel que le groupement Boc, en opérant par exemple en présence d'une base minérale (NaHCO_3 par exemple) ou organique (DMAP par exemple) dans un solvant organique inerte à une température voisine de 20°C .

30 Etape de déprotonation et de formation du boronate : en utilisant une base telle que le LDA (diisopropylamidure de lithium, à une température voisine de 0°C , dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofurane, et en utilisant.

Notamment au stade B du schéma ci-dessus, on procède de préférence en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium, en présence d'un catalyseur tel que le palladium complexé à la triphénylphosphine, dans un solvant organique inerte tel que le toluène ou le DMF, à une température comprise entre la température ambiante et le reflux du milieu réactionnel.

Parmi les produits de départ utilisés pour la préparation des produits de formule (I) selon la présente invention, certains sont connus et peuvent être obtenus commercialement ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

On peut encore notamment préparer certains produits de départ à partir de produits de commerciaux par exemple en les soumettant à une ou plusieurs des réactions décrites ci-dessus en a) à k), réalisées dans les conditions également décrites ci-dessus.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples de tels produits de départ.

On cite également les références suivantes qui peuvent être utilisées pour la préparation de benzimidazoles, pyrazoles ou d'indazoles dans le cadre de la présente invention :

- G.R. Newkome, W.W. Paudler, Comptemporary Heterocyclic Chemistry, Syntheses, Reactions and Applications, J. Wiley, 1982
- Behr, Fusco, Jarboe, Heterocyclic Compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and condensed rings, J. Wiley, 1967

Pour la préparation des produits de formule (I) selon la présente invention, les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy

libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- 5 - les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxy-méthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyle,
- 10 - les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, BOC, benzyloxycarbonyle, phtalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
- 15 - les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,
- 20 - les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante
- 25 - les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou terbutyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Les réactions a) à k) peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification ou d'amidification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de

l'homme du métier. Les réactions d'amidification peuvent notamment être réalisées en présence d'un agent de couplage tel qu'un dérivé de carbodiimide. On cite à titre d'exemples le N-(3-diméthylaminopropyl)

- 5 -N'-éthylcarbodiimide (EDCI), le N,N'-diisoproylcarbodiimide (DIC) ou le N,N'-dicyclohexyl-carbodiimide.
- b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.
- 10 15 La réaction de saponification peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, le dioxane ou le diméthoxyéthane, en présence de soude ou de potasse.
- 20 25 c) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxane à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement

alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

d) La réaction de transformation d'une fonction cétone en oxime peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier, telle que notamment une action en présence d'une hydroxylamine éventuellement O-substituée dans un alcool tel que par exemple l'éthanol, à température ambiante ou en chauffant.

e) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifiée des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifiée peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par de l'hydrure de bore.

f) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au reflux.

g) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour

obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

h) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en 5 tétrazolyde dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode 10 décrite dans l'article référencé comme suit :

J. Organometallic Chemistry, 33, 337 (1971) KOZIMA S.& coll.

On peut noter que la réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en 15 sulfonylurée, peut être réalisée par exemple au reflux d'un solvant comme par exemple le toluène en présence de l'amine adéquate.

Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas 20 échéant, selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier 25 notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénéation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par 30 l'hydrazine.

On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

- j) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier : une telle réaction de salification peut être réalisée par exemple en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique, citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple l'éthanol ou le méthanol.
- 10 k) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.
- Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques 20 notamment en raison de leurs propriétés inhibitrices de kinases ainsi qu'il est indiqué ci-dessus.
- On peut indiquer que certaines protéines kinases jouant un rôle central dans l'initiation, le développement et l'achèvement des événements du cycle cellulaire, des 25 molécules inhibitrices de telles kinases sont susceptibles de limiter des proliférations cellulaires non désirées telles que celles observées dans les cancers, peuvent intervenir dans la prévention, la régulation ou le traitement de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou 30 encore l'apoptose neuronale.
- Les produits de la présente invention sont tout particulièrement utiles pour la prévention, la régulation ou le traitement de maladies nécessitant une activité 35 anti-angiogénique.

Les produits de la présente invention sont notamment utiles pour la thérapie de tumeurs.

Les produits de l'invention peuvent également ainsi augmenter les effets thérapeutiques d'agents anti-tumoraux couramment utilisés.

Les produits de formule (I) de la présente invention possèdent donc tout particulièrement des propriétés antiangiogéniques.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a ainsi plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits répondant aux formules suivantes :

- le 3-(5-cyano-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-éthoxycarbonyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(N,N-diisopropyl)carboxamide-indol-2-yl)-

indazole

- le 3-(5-méthyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-chloro-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(6-méthyl-indol-2-yl)-indazole
- 5 - le 3-(5-carboxy-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-méthyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(morpholino-éthyoxy)-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-aminométhyl-indol-2-yl)-indazole
- 10 - le 3-(5-(N-((2-furyl)-méthyl))-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(6-méthoxycarbonyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-((2-chloro-pyridine-5-yl)-carboxamido)-méthylène)-indol-2-yl)-indazole
- 15 - le 3-(6-carboxy-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(6-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-méthyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(6-(N-((2-furyl)-méthyl))-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- 20 - le 3-(5-(N-(4-méthylsulfonamide-phényl)-pipérazinocarboxamide)-indol-2-yl)-indazole
- le 4-amino-3-(indol-2-yl)-pyrazole
- le 3-[5-(1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phénol
- 25 - le N-{3-[5-(indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phényl}-acétamide
- 2-[5-(3-fluoro-benzyloxy)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-indole

La présente invention a tout particulièrement pour objet à titre de médicaments les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :

- le 3-(5-éthoxycarbonyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(N,N-diisopropyl)carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-méthyl-indol-2-yl)-indazole
- 35 - le 3-(5-chloro-indol-2-yl)-indazole

- le 3-(6-méthyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-carboxy-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-méthyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- 5 - le 3-(5-(morpholino-éthyloxy)-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-aminométhyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(N-((2-furyl)-méthyl))-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-((2-chloro-pyridine-5-yl)-carboxamido)-méthylène)-indol-2-yl)-indazole
- 10 - le 3-(6-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-méthyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(6-(N-((2-furyl)-méthyl))-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- 15 - le 3-(5-(N-(4-méthylsulfonamide-phényl)-pipérazinocarboxamide)-indol-2-yl)-indazole
- le 4-amino-3-(indol-2-yl)-pyrazole
- le 3-[5-(1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phénol
- 20 - le N-{3-[5-(indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phényl}-acétamide
- 2-[5-(3-fluoro-benzyloxy)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-indole

L'invention concerne aussi des compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et, le cas échéant, un support pharmaceutiquement acceptable.

L'invention s'étend ainsi aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus. De telles compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent également, le cas échéant, renfermer des principes actifs d'autres médicaments antimitotiques tels que notamment ceux à base de taxol, cis-platine, les

agents intercalants de l'ADN et autres.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intra-musculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les pilules, les tablettes, les gélules, les gouttes, les granulés, les préparations injectables, les pommades, les crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 5 g par jour chez l'adulte, ou de préférence de 0,1 à 2 g par jour.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition de l'activité d'une protéine kinase.

La présente invention a également pour objet l'utilisation de produits de formule (I) tels que définis ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au

traitement ou à la prévention d'une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine kinase. Un tel médicament peut notamment être destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie chez un
5 mammifère.

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est une protéine tyrosine kinase.

La présente invention a également pour objet
10 l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est choisie dans le groupe suivant : EGFR, Fak, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PLK, PDGFR, tie2, VEGFR, AKT, Raf et Aurora 1 ou 2.

La présente invention a plus particulièrement pour objet
15 l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est choisie parmi KDR, Fak, tie2, Aurora, AKT et IGF-1R.

La présente invention a notamment pour objet
20 l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est KDR.

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire.

La présente invention a également pour objet
25 l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.

La présente invention a particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au
30 traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules mesangiales, désordres métaboliques, allergies, asthmes, thromboses, maladies du
35 système nerveux, rétinopathie, psoriasis, arthrite

rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules mésangiales, rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

La présente invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies liées à une angiogénèse non contrôlée, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies en oncologie et notamment destiné au traitement de cancers.

Parmi ces cancers, on s'intéresse au traitement de tumeurs solides, au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.

Parmi ces cancers, on s'intéresse au traitement de cancers du sein, de l'estomac, des ovaires, du colon, du poumon, du cerveau, du larynx, du système lymphatique, du tractus génito-urinaire incluant vessie et prostate, de cancers des os et du pancréas, tout particulièrement au traitement de cancers du sein, du colon ou du poumon.

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

De tels médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers peuvent être utilisés seuls ou en association. Les produits de la présente demande peuvent notamment être administrés seuls ou en association avec de la chimiothérapie ou de la radiothérapie ou encore en

association par exemple avec d'autres agents thérapeutiques.

De tels agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux couramment utilisés...

5 Comme inhibiteurs de kinases, on peut citer la butyrolactone, le flavopiridol et la 2(2-hydroxyéthyl-amino)-6-benzylamino-9-méthylpurine appelée olomucine.

La présente invention a également pour objet des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus comme inhibiteurs d'une ou plusieurs protéines kinases choisies 10 parmi KDR, Fak, tie2, Aurora, AKT et IGF-1R.

La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus comme inhibiteurs de KDR.

15 La présente invention a également pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus comme inhibiteurs de tie2.

Partie expérimentale

Les méthodes A à D suivantes ont été utilisées pour la 20 préparation des produits de formule (I) décrits en exemples ci-après.

Méthode A : Analyse par LC/MS

Les analyses LC/MS ont été réalisées sur un appareil Micromass modèle LCT relié à un appareil HP 1100. 25 L'abondance des produits a été mesurée à l'aide d'un détecteur à barrette de diodes HP G1315A sur une gamme d'onde de 200-600 nm et un détecteur à dispersion de lumière Sedex 65. L'acquisition des spectres de masses Mass spectra a été réalisée sur une gamme de 180 à 800. 30 Les données ont été analysées en utilisant le logiciel Micromass MassLynx. La séparation a été effectuée sur une colonne Hypersil BDS C18, 3 µm (50 x 4.6 mm), en éluant par un gradient linéaire de 5 à 90 % d'acétonitrile contenant 0,05 % (v/v) d'acide trifluoroacétique (TFA)

dans l'eau contenant 0,05 % (v/v) TFA en 3,5 mn à un débit de 1 mL/mn. Le temps total d'analyse, incluant la période de rééquilibration de la colonne, est de 7 mn.

Méthode B : Purification par LC/MS:

- 5 Les produits ont été purifiés par LC/MS en utilisant un système Waters FractionsLynx composé d'une pompe à gradient Waters modèle 600, d'une pompe de régénération Waters modèle 515, d'une pompe de dilution Waters Reagent Manager, d'un auto-injecteur Waters modèle 2700, de deux
10 vannes Rheodyne modèle LabPro, d'un détecteur à barrette de diodes Waters modèle 996, d'un spectromètre de masse Waters modèle ZMD et d'un collecteur de fractions Gilson modèle 204. Le système étant contrôlé par le logiciel Waters FractionLynx. La séparation a été effectuée
15 alternativement sur deux colonnes Waters Symmetry (C₁₈, 5 µM, 19x50 mm, référence catalogue 186000210), une colonne étant en cours de régénération par un mélange eau/acétonitrile 95/5 (v/v) contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique, pendant que l'autre colonne est en
20 cours de séparation. L'élution des colonnes a été effectuée en utilisant un gradient linéaire de 5 à 95% d'acétonitrile contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique dans l'eau contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique, à un débit de 10 mL/mn. A la sortie de
25 la colonne de séparation, un millième de l'effluent est séparé par un LC Packing Accurate, dilué à l'alcool méthylique à un débit de 0,5 mL/mn et envoyé vers les détecteurs, à raison de 75 % vers le détecteur à barrette de diodes, et les 25 % restants vers le spectromètre de
30 masse. Le reste de l'effluent (999/1000) est envoyé vers le collecteur de fractions où le flux est éliminé tant que la masse du produit attendu n'est pas détectée par le logiciel FractionLynx. Les formules moléculaires des produits attendus sont fournies au logiciel FractionLynx
35 qui déclenche la collecte du produit quand le signal de masse détecté correspond à l'ion [M+H]⁺ et/ou au [M+Na]⁺.

Dans certains cas, dépendant des résultats de LC/MS analytique, quand un ion intense correspondant à $[M+2H]^{++}$ a été détecté, la valeur correspondant à la moitié de la masse moléculaire calculée ($MW/2$) est aussi fournie au logiciel FractionLynx. Dans ces conditions, la collecte est aussi déclenchée quand le signal de masse de l'ion $[M+2H]^{++}$ et/ou $[M+Na+H]^{++}$ sont détectés.

Méthode C : Analyse EI

Les spectres de masse ont été réalisés en impact électronique (70eV) sur spectromètre Finnigan SSQ 7000.

Méthode D : Analyse RMN

Les spectres RMN ont été réalisés sur spectromètre BRUKER Avance 300 et BRUKER Avance DRX 400.

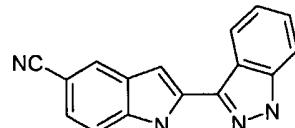
La présente invention concerne tout particulièrement les produits de formule (I) représentés dans le tableau I ci-après et qui constituent les exemples 1 à 19 22 de la présente invention.

Les 22 produits de formule (I) selon la présente invention, dont les formules sont indiquées dans le tableau I, ont été préparés comme indiqué ci-après.

Ces 22 produits illustrent plus précisément la présente invention sans toutefois la limiter.

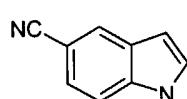
Notamment les produits des exemples 1 à 18 décrits ci-après dans lesquels le radical indazole est remplacé par un radical pyrazole peuvent être préparés comme indiqués aux exemples 19 à 22 de la présente invention et font partie de la présente invention.

Exemple 1 : Préparation du 3-(5-cyano-indol-2-yl)-indazole



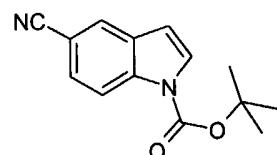
$C_{16}H_{10}N_4 = 258.28$

Etape 1 : N-Boc-5-cyano-indole



$C_9H_6N_2 = 142.16$

$\xrightarrow[\substack{\text{TEA} \\ \text{DMAP} \\ \text{CH}_2\text{Cl}_2}]{} \text{BOC}_2\text{O}$



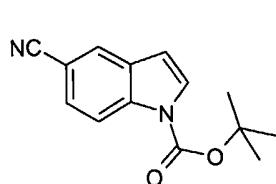
$C_{14}H_{14}N_2O_2 = 242.28$

5-cyano-Indole		1.0079 g - 7.09 mmol
BOC ₂ O PM = 218.25	1.2 éq	8.51 mmol - 1.86 g
Triéthylamine (TEA) PM = 101.19 d = 0.73		2 ml
4-diméthylaminopyridine (DMAP) PM = 122.17	10%	0.709 mmol - 87 mg
CH ₂ Cl ₂		20 ml

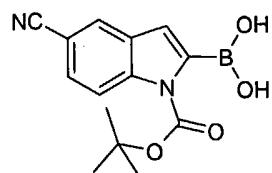
5

Après introduction du 5-cyano-indole, du Boc₂O, du dichlorométhane, et de la DMAP dans un ballon de 100 ml, le milieu réactionnel est agité à 0°C sous azote 10 2 heures. Après disparition du cyano-indole de départ, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et extrait à l'AcOEt. Après séchage, et évaporation du solvant, on obtient 1.7191 g de N-Boc-5-cyano-indole sous forme d'une poudre jaunâtre.

15 Rf (silice) = 0.61 Cyclohexane /AcOEt 7/3
LC/MS m/z = 242

Etape 2 : acide N-Boc-5-cyano-indole-2-boronique

1) LDA
B(O*i*Pr)₃
THF
→
2) HCl 2N



C₁₄H₁₄N₂O₂ = 242.28

C₁₄H₁₅BN₂O₄ = 286.10

N-Boc-5-cyano-indole	1.0025 g - 4.14 mmol
----------------------	----------------------

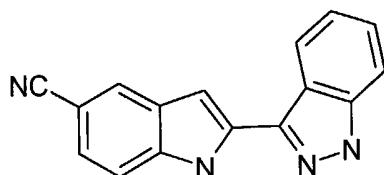
Triisopropyl borate C ₉ H ₂₁ BO ₃ = 188.07 d = 0.81	- 3 éq	0.012 mol - 2.26 g 2.79 ml
--	--------	-------------------------------

Lithiumdiisopropylamid Tetrahydrofuran-Komplex 1.5M/cyclohexane (ALDRICH)	2.5 éq	0.010 mol - 6.9 ml
---	--------	--------------------

THF		10 ml
-----	--	-------

HCl 2N	
--------	--

Dans un ballon de 50 ml on introduit le dérivé indole
5 dans le THF. On additionne à température ambiante sous azote le borate, puis à 0°C sous azote le LDA goutte à goutte en 20 minutes. On agite à 0°C 2 heures. Le milieu réactionnel est neutralisé avec HCl 2N et extrait à l'AcOEt. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient 829.3 mg de meringue brune contenant 60 % de produit attendu, l'acide N-Boc-5-cyano-indole-2-boronique, et 40 % de son analogue sans Boc.
10 Ce produit est engagé tel quel en couplage de l'étape 3.

Etape 3: 3-(5-cyano-indol-2-yl)-indazole
 $C_{16}H_{10}N_4 = 258.28$

NBoc-3-iodo-indazole	503 mg - 1.46 mmol
----------------------	--------------------

acide N-Boc-5-cyano-indole-2-boronique 1.5 éq	2.19 mmol - 627 mg
$C_{14}H_{15}BN_2O_4 = 286.10$	

Palladium tetrakis(triphenylphosphine)	0.025 éq	0.037 mmol - 42 mg
$C_{72}H_{60}P_4Pd = 1155.58$		

NaHCO ₃ aqueux saturé	1 ml
----------------------------------	------

DMF	10 ml
-----	-------

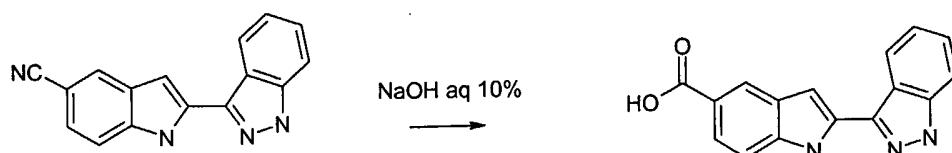
5 CH ₂ Cl ₂	10 ml
--	-------

5 Dans un ballon de 50 ml on place le NBoc-3-iodo-indazole en solution dans le DMF. On rajoute ensuite l'acide N-Boc-5-cyano-indole-2-boronique, la solution de NaHCO₃ et le catalyseur Pd(PPh₃)₄, puis le mélange réactionnel est porté au reflux 1H30, versé sur de l'eau et le précipité formé est filtré. On obtient ainsi 792 mg d'un mélange qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice Si60 (100 parties) en éluant avec : Cyclohexane/AcOEt 95/5, 90/10, 80/20, 70/30 en volumes

10 On obtient ainsi 224.9 mg de 3-(5-cyano-indol-2-yl)-indazole sous forme d'une poudre jaunâtre.

15 RF (silice) = 0.44 CH₂Cl₂ /MeOH 95/5

LC/MS m/z = 258

Exemple 8 : 3-(5-carboxy-indol-2-yl)-indazole

$C_{16}H_{10}N_4 = 258.28$
3-(5-cyano-indol-2-yl)-indazole

$C_{16}H_{11}N_3O_2 = 277.28$

3-(5-cyano-indol-2-yl)-indazole

170 mg - 0.66 mmol

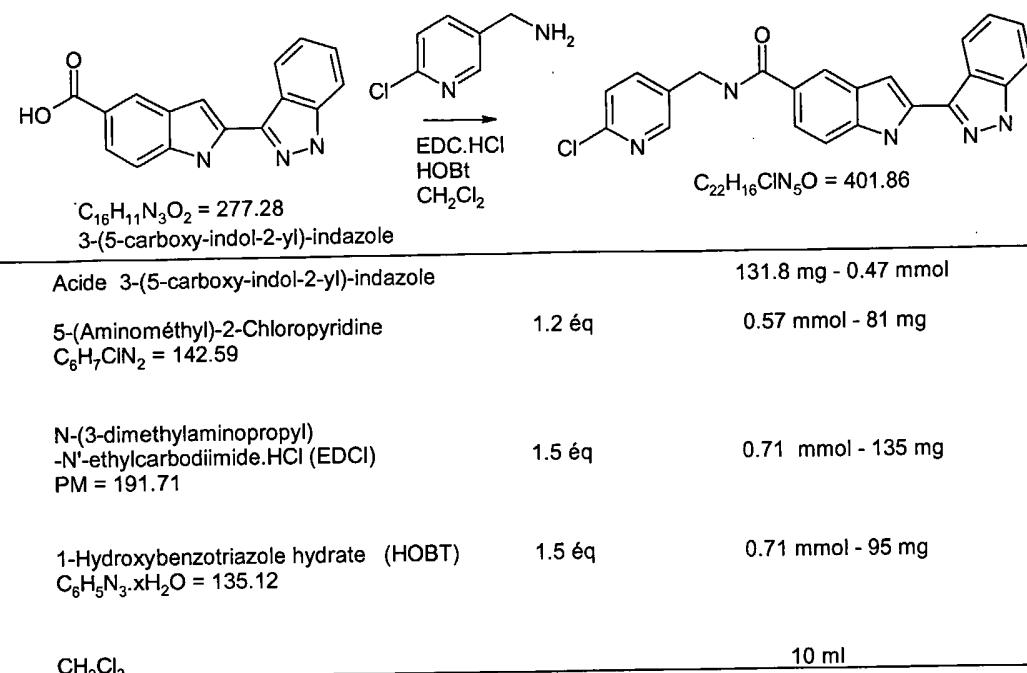
NaOH à 10%

10 ml

Dans un ballon de 30 ml, sont introduits le 3-(5-cyano-indol-2-yl)-indazole et la soude aqueuse à 10 %, puis le mélange réactionnel est porté au reflux 2 heures. Le mélange réactionnel est acidifié avec de l'acide acétique, puis le précipité formé est filtré. Après séchage on obtient 131.8 mg de poudre jaune correspondant à l'acide 3-(5-carboxy-indol-2-yl)-indazole pur.

10
Rf (silice) = 0.44 CH₂Cl₂ /MeOH 90/10
temps de rétention LC/MS = 3.90 minutes ; m/z = 278

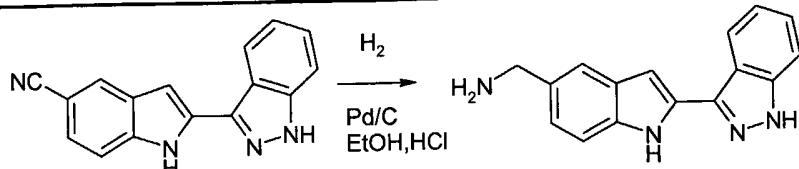
Exemple 9 : 3-(5-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-méthyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole



Dans un ballon de 30 ml, on introduit l'acide l'acide 3-(5-carboxy-indol-2-yl)-indazole et la 5-(Aminométhyl)-2-Chloropyridine en solution dans 5 ml de CH_2Cl_2 . On additionne ensuite à température ambiante, sous azote, l'EDC et le HOBT dissout dans 5 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous azote pendant 24 heures. On rajoute une quantité suffisante de DMF jusqu'à solubilisation complète du milieu réactionnel. On rajoute alors 0.355 mmol des réactifs EDCI et HOBT. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 heures, puis versé sur de l'eau et extrait à l'AcOEt. On obtient ainsi après séchage et concentration 268.5 mg d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur silice (Biotage) en éluant avec un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99.5/0.5, 98/2, 95/5, 91/10 en volumes. On obtient ainsi 23.9 mg du 3-(5-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-méthyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole sous forme d'une poudre beige. On obtient également 118.6 mg d'un mélange qui est repurifié par chromatographie sur colonne de silice 60H (12g) en éluant avec $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1, 98/2, en volumes. On obtient

ainsi 2 fractions de pureté comparable du 3-(5-(2-chloro-pyridine-5-yl)-méthyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole (respectivement 41.8 mg et 49.6 mg) sous forme de poudres blanchâtres.

5 **Exemple 11 : 3-(5-aminométhyl-indol-2-yl)-indazole**



Réactifs :

3-(5-cyano-indol-2-yl)-indazole	83 mg-0.32 mmol
Palladium sur charbon 20 %	72 mg-0.064 mmol
10 (à 9.5%)	
HCl 1N	2 éq
EtOH	0.64 ml
H ₂	5 ml

Mode opératoire :

15 Dans un ballon de 30 ml muni d'une agitation magnétique on charge le 3-(5-cyano-indol-2-yl)-indazole, le palladium sur charbon, l'éthanol et l'acide chlorhyrique 1N et on agite sous atmosphère de H₂ (ballon de baudruche) 24 heures à 20°C. On rajoute 70 mg de palladium sur charbon et 0.3 ml de HCl 1N puis agite sous atmosphère de H₂ pendant 3 heures : la réaction est complète. On filtre le mélange réactionnel sur clarcel et concentre le solvant sous pression réduite en une poudre jaune. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (Biotage) avec un gradient d'élution CH₂Cl₂/B 95/5 à 80/20, le solvant B étant un mélange ternaire CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 38/17/2.

On isole ainsi 44.3 mg de 3-(5-aminométhyl-indol-2-yl)-indazole sous forme d'une poudre jaunâtre, soit un rendement de 53 %.

R_f = 0.37 (CH₂Cl₂/B 50/50)

SM-EI: 262(+) = M(+)

Les produits des exemples 2 à 7, 10 et 13 peuvent être préparés comme décrit pour l'exemple 1 en remplaçant au 5 stade 1 de l'exemple 1, le 5-cyano indole respectivement par les produits de départ suivants :

- l'indole
- le 5-éthoxycarbonyl-indole
- le 5-(N,N-diisopropyl)carboxamide-indole
- 10 - le 5-méthyl-indole
- le 5-chloro-indole
- le 6-méthyl-indole
- le 5-(morpholino-éthyloxy)-indole
- le 6-méthoxycarbonyl-indole

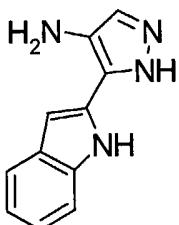
15 On opère ensuite de la même manière qu'aux stades 2 et 3 de l'exemple 1 à partir des produits respectivement obtenus au stade 1 et obtient ainsi les produits attendus des exemples 2 à 7, 10 et 13.

Le produit de l'exemple 15 est préparé comme décrit pour 20 l'exemple 8 en procédant selon le même mode opératoire à partir du produit de l'exemple 13 au lieu du produit de l'exemple 1.

Le produit de l'exemple 14 est préparé comme décrit pour 25 l'exemple 9 en procédant selon le même mode opératoire à partir du produit de l'exemple 11 au lieu du produit de l'exemple 8.

Le produit de l'exemple 12 est préparé comme décrit pour l'exemple 9 en procédant selon le même mode opératoire à partir du produit de l'exemple 8.

30 Les produits des exemples 16, 17 et 18 sont préparés comme décrit pour l'exemple 9 en procédant selon le même mode opératoire à partir du produit de l'exemple 15 au lieu du produit de l'exemple 8.

Exemple 19 : 4-amino-3-(indol-2-yl)-pyrazole

Le 4-amino-3-(indol-2-yl)-pyrazole peut être préparé
5 de la manière :

A une solution de 280,1 mg de 3-bromo-4-nitro-pyrazole dans 10 ml de diméthylformamide anhydre, sont ajoutés successivement 761,9 mg de l'acide N-Boc-indolyl-2-boronique, une solution aqueuse de 122,6 mg de bicarbonate de sodium et 421,6 mg de tétrakis (triphenylphosphine)palladium. Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère d'argon à une température voisine de 135°C pendant environ 20 heures. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide grisâtre obtenu est repris avec du méthanol et filtré sur célite. Le filtrat est purifié par passage sur cartouche de SPE (phase SCX, lavage au méthanol puis extraction du produit avec une solution ammoniacal 2N dans le méthanol). Après évaporation du solvant, l'huile brune obtenue (98,6 mg) est purifiée par chromatographie sur silice (gradient d'élution dichlorométhane-méthanol de $t=0$ 0 % méthanol à $t=30\text{min}$ 10 % méthanol). Les fractions contenant le produit recherché sont rassemblées et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 25,3 mg d'un produit qui est purifié par LC/MS préparative (méthode B). On obtient ainsi, après passage sur SPE (phase SCX), on obtient 3,9 mg de 4-amino-3-(indol-2-yl)-pyrazole sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes :

30 temps de rétention LC/MS = 2.16 minutes ; m/z = 199.2

Le 3-bromo-4-nitro-pyrazole peut être préparé à partir du 3-bromo-pyrazole par nitration selon les conditions décrites pour le 3-chloro-pyrazole dans le brevet US3869274.

5 **Exemple 20 : 3-[5-(1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxytéthyl]-phénol**

Le 3-[5-(1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxytéthyl]-phénol peut être préparé selon la manière suivante :
Une solution de 3-[5-(1-phénylsulfonyl-1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxytéthyl]-phénol dans de l'hydroxyde de potassium méthanolique (solution de KOH 2N dans le méthanol) est portée au reflux jusqu'à disparition du produit de départ. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est neutralisé par addition lente d'acide chlorhydrique concentré, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté, concentrées sous pression réduite et purifiées par LC/MS préparative (méthode B). Les fractions contenant le produit cherché sont rassemblées, concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi, après passage sur SPE (phase SCX), le 3-[5-(indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxytéthyl]-phénol.

25 Le 3-[5-(1-phénylsulfonyl-1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxytéthyl]-phénol peut être préparé selon la manière suivante :

A une solution de 5-(1-phénylsulfonyl)-1H-indole-2-yl)-pyrazol-3-ol (1 équivalent) dans du diméthylformamide, à 30 une température voisine de 20°C, est ajouté du carbonate de césum (1,2 équivalent), puis lentement, par portions, une solution de 1-bromométhyl-(3-benzoyloxy)-phényl (1 équivalent) dans du diméthylformamide. Le milieu

réactionnel est filtré sur célite, concentré sous pression réduite et purifié par LC/MS préparative (méthode B). Les fractions contenant le produit cherché sont rassemblées, concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi, après passage sur SPE (phase SCX), le 3-[5-(1-phénylsulfonyl-1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phénol.

Le 5-(1-(phénylsulfonyl)-1H-indole-2yl)-pyrazol-3-ol peut être préparé selon la manière suivante :

- 10 A une suspension de 20 g de l'ester méthylique de l'acide 3-(1-(phénylsulfonyl)-1H-indole-2yl)-3-oxo propionique dans 200 ml d'éthanol sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 5,43 ml d'hydrate d'hydrazine. Après 4 heures à une température voisine de 20°C, on ajoute 1,63 ml d'hydrate d'hydrazine, et la solution est portée au reflux pendant 1 heure, puis laissée à une température proche de 20°C pendant 16 heures. La solution noire obtenue est concentrée à sec sous pression réduite, à une température voisine de 40°C, puis le résidu solide est 15 lavé 2 fois avec un mélange CH₂Cl₂/Méthanol/NH₃H₂O (12/3/0,5 en volumes). Après filtration du résidu solide, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 19 g 20 d'un dépôt solide rouge qui est repris avec 50 ml d'un mélange CH₂Cl₂/Méthanol/NH₃H₂O (12/3/0,5 en volumes), filtré sur verre fritté et rincé avec un mélange CH₂Cl₂/Méthanol/NH₃H₂O (12/3/0,5 en volumes). Les jus rouges de filtration sont concentrés à sec sous pression réduite, à une température voisine de 40°C, et purifiés 25 par chromatographie sur colonne de silice (diamètre 10 cm ; 1000 g de silice 70-200 µm ; fractions de 1000 ml ; éluant : CH₂Cl₂/Méthanol/NH₃H₂O (12/3/0,5 en volumes)). On obtient ainsi 1,47 g de 5-(1-(phénylsulfonyl)-1H-indole-2yl)-pyrazol-3-ol sous forme d'une 30

poudre beige ($R_f = 0,25$; SiO_2 ; éluant : $CH_2Cl_2/Méthanol/NH_3H_2O$ (12/3/0,5 en volumes)).

L'ester méthylique de l'acide 3-(1-(phénylsulfonyl)-1H-indole-2yl)-3-oxo propionique peut être préparé selon la
5 manière suivante :

A 500 ml de chloroforme, sont ajoutés successivement, à une température voisine de 20°C, 22,8 g d'acide de Meldrum puis 38,7 g de N,N-diméthylamino-4-pyridine. A la solution incolore ainsi obtenue, maintenue à une
10 température voisine de 0°C, est ajouté, en 30 minutes, 50,6 g du chlorure de l'acide 1-(phénylsulfonyl)-indole-2-carboxylique en solution dans 150 ml de chloroforme. La solution brune obtenue est agitée une heure à une température voisine de 0°C, puis on laisse remonter la
15 température jusqu'à environ 20°C. La solution est amenée à un pH proche de 2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N (environ 80 ml), puis diluée avec 250 ml d'eau. Après décantation, la phase organique est lavée avec 2 fois 250 ml d'eau, puis 250 ml d'une
20 solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur papier et concentrée à sec sous pression réduite à une température voisine de 40°C. L'huile visqueuse brune obtenue est reprise avec 830 ml de méthanol et la solution ainsi
25 obtenue est portée au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite à une température voisine de 40°C, puis purifié par chromatographie sur colonne de silice (diamètre
30 10 cm ; hauteur de silice 33 cm ; fractions de 100 ml ; éluant : dichlorométhane). On obtient ainsi 21 g de l'ester méthylique de l'acide 3-(1-(phénylsulfonyl)-1H-indole-2yl)-3-oxo propionique sous forme d'un solide crème ($R_f = 0,39$; SiO_2 ; $CH_2Cl_2 = 100$).

Le chlorure de l'acide 1-(phénylsulfonyl)-indole-2-carboxylique peut être préparé selon la manière suivante :

A 47,7 g de l'acide 1-(phénylsulfonyl)-indole-2-carboxylique sont ajoutés lentement, à une température voisine de 20°C, 310 ml de chlorure de thionyle. La suspension brune obtenue est portée lentement jusqu'à une température de reflux. Ce chauffage est maintenu pendant 3 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite, à une température voisine de 40°C. Le résidu marron obtenu est repris 3 fois avec 300 ml de cyclohexane anhydre, et concentré à sec sous pression réduite, à une température voisine de 40°C. Après séchage sous pression réduite, on obtient 50 g du chlorure de l'acide 1-(phénylsulfonyl)-indole-2-carboxylique sous forme d'un solide marron qui est utilisé tel quel.

L'acide 1-(phénylsulfonyl)-indole-2-carboxylique peut être préparé selon la manière suivante :

A une solution de 36 ml de di-isopropylamine dans 300 ml de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte d'Argon, maintenue à une température voisine de -70°C par un bain acétone/carboglace, est ajoutée goutte à goutte 160 ml d'une solution de n-butyllithium 1,6 M dans l'hexane. Le bain d'acétone/carboglace est retiré et remplacé par un bain eau/glace. A une température voisine de 0°C, on ajoute alors goutte à goutte une solution de 57,7 g de 1-phénylsulfonyl)-indole dans 400 ml de tétrahydrofurane. Après 30 minutes à une température voisine de 0°C, la solution est refroidie à une température voisine de -0°C. On ajoute lentement à la solution orange vif obtenue, environ 100 g de carboglace, puis on laisse remonter la température de la solution jusqu'à une température

voisine de 12°C. Le milieu réactionnel est concentré aux 3/4 sous pression réduite à une température voisine de 40°C. Le sirop orange foncé obtenu est repris par 50 ml d'eau, et extrait avec 2 fois 250 ml d'éther éthylique.

5 La phase aqueuse est acidifiée à un pH voisin de 2 par l'ajout d'acide chlorhydrique 2N, puis extraite 4 fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 2 fois 200 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium additionné de noir 3S, filtrées sur papier, puis concentrées à sec sous pression réduite à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 45,6 g de l'acide 1-(phénylsulfonyl)-indole-2-carboxylique sous forme d'un solide beige pâle ($R_f = 0,39$; SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Méthanol}/\text{NH}_3\text{H}_2\text{O} = 12/3/0,5$ en volumes).

15 **Exemple 21 : N-[3-[5-(indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phényl]-acétamide**

Le **N-[3-[5-(indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phényl]-cétamide** peut être préparé selon une méthode analogue à celle utilisée à l'exemple 20 pour la préparation du **3-[5-(1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxy-éthyl]-phénol**, à partir du **N-[3-[5-(1-phénylsulfonyl-1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phényl]-acétamide**.

Le **N-[3-[5-(1-phénylsulfonyl-1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phényl]-acétamide** peut être préparé selon une méthode analogue à celle utilisée à l'exemple 20 pour la préparation du **3-[5-(1-phénylsulfonyl-1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phénol**, à partir de **5-(1-(phénylsulfonyl)-1H-indole-2yl)-pyrazol-3-ol** (1 équivalent) et de **1-bromométhyl-(3-acétylamino)-phényl** (1 équivalent).

Exemple 22 : 2-[5-(3-fluoro-benzylxy)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-indole

Le 2-[5-(3-fluoro-benzylxy)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-indole peut être préparé selon une méthode analogue à celle utilisée à l'exemple 20 pour la préparation du 3-[5-(1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phénol, à partir de 1-phénylsulfonyl-2-[5-(3-fluoro-benzylxy)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-indole.

Le 1-phénylsulfonyl-2-[5-(3-fluoro-benzylxy)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-indole peut être préparé selon une méthode analogue à celle utilisée à l'exemple 20 pour la préparation du 3-[5-(1-phénylsulfonyl-1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phénol, à partir de 5-(1-(phénylsulfonyl)-1H-indole-2yl)-pyrazol-3-ol (1 quivalent) et de 1-bromométhyl-3-fluoro-phényl (1 quivalent).

Exemple 23 : Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 9 0,2 g
20 Excipient pour un comprimé terminé à 1 g
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Exemple 24 : Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 16 0,2 g
Excipient pour un comprimé terminé à 1 g
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

30 Les exemples 9 et 16 sont pris à titre d'exemples de préparation pharmaceutique, cette préparation pouvant

être réalisée si désiré avec d'autres produits en exemples dans la présente demande.

Tableau I des 22 produits en exemples

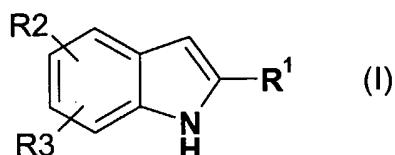
Exemples	Structure	Nomenclature
1		3-(5-cyano-indol-2-yl)-indazole
2		3-(indol-2-yl)-indazole
3		3-(5-éthoxycarbonyl-indol-2-yl)-indazole
4		3-(5-(N,N-diisopropyl)carboxamide-indol-2-yl)-indazole
5		3-(5-méthyl-indol-2-yl)-indazole
6		3-(5-chloro-indol-2-yl)-indazole
7		3-(6-méthyl-indol-2-yl)-indazole

8		3-(5-carboxy-indol-2-yl)-indazole
9		3-(5-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-methyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
10		3-(5-(morpholino-éthyloxy)-indol-2-yl)-indazole
11		3-(5-aminométhyl-indol-2-yl)-indazole
12		3-(5-(N-((2-furyl)-methyl))-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
13		3-(6-méthoxycarbonyl-indol-2-yl)-indazole
14		3-(5-((2-chloro-pyridine-5-yl)-carboxamido)-méthylène)-indol-2-yl)-indazole
15		3-(6-carboxy-indol-2-yl)-indazole
16		3-(6-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-methyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole

17		3-(6-(N-((2-furyl)methyl)-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
18		3-(5-(N-(4-methylsulfonamide-phenyl)-piperazinocarboxamide)-indol-2-yl)-indazole
19		4-amino-3-(indol-2-yl)-pyrazole
20		3-[5-(1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxymethyl]-phenol
21		N-{3-[5-(indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxymethyl]-phenyl}-acétamide
22		2-[5-(3-fluoro-benzyloxy)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-indole

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 R1 représente un radical pyrazolyle ou indazolyle, ces radicaux pyrazolyle ou indazolyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, nitro, cyano, R4, OR4, SR4, -COR4, -OC(=O)R4, -C(=O)OR4, -C(=O)OH libre ou salifié, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)C(=O)OR4, -S(O)nR4, -S(O)nOR4, -N(R5)SO2R4, -OS(O)nR4, -NY1Y2, -C(=O)NY1Y2, -OC(=O)NY1Y2, -N(R5)C(=O)NY1Y2, -S(O)nNY1Y2 et thiényle éventuellement substitués,

- 10 R2 et R3 sont tels que :
- 15 soit R2 et R3, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, nitro, cyano, R4, -OR4, -COR4, -OC(=O)R4, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)C(=O)OR4, -S(O)nR4, -S(O)nOR4, -N(R5)SO2R4, -NY1Y2, -C(=O)NY1Y2, -N(R5)C(=O)NY1Y2, -S(O)nNY1Y2 et
- 20 -OC(=O)NY1Y2,

- soit R2 et R3 forment avec le reste phényle du radical indole un cycle carboné de 4 à 6 chaînons renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou
- 25 différents choisis parmi O, N et S, ce cycle étant éventuellement substitué

- R4 représente alkyle, alk-NY1Y2, alk-CO-NY1Y2, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyl-alkyle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle et

arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

R5 représente hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, 5 cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkyl-alkyle éventuellement substitués,

Y1 et Y2 sont tels que:

soit Y1 et Y2 identiques ou différents représentent H, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéro-10 cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, arylcarboxy, hétéroaryle, hétéroarylalkyle et hétéroarylcarboxy, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

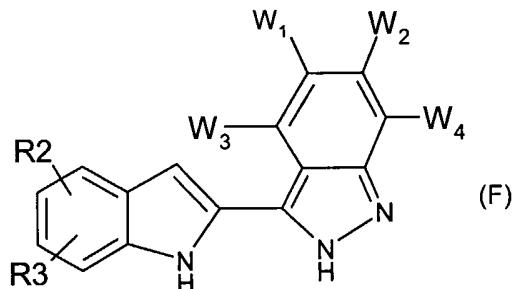
soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé 15 éventuellement substitué,

tous les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétéro-cycloalkylalkyle, aryle, aryloxy, arylalkyle, arylcarboxy, hétéroaryle, hétéroarylalkyle et 20 hétéroarylcarboxy, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy libre, salifié ou estérifié par un 25 radical alkyle éventuellement substitué, -Nalk-COalk, -NH-COalk, S(O)n-alk, NH-S(O)n-alkyle, -NHCO-NY3Y4, -C(=O)-NY3Y4 et S(O)n-NY3Y4, aryle, arylalcoxy, aryloxy, aryloxyalkyle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle éventuellement substitués,

30 avec Y3 et Y4 identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle ou aryle éventuellement substitués,

ces derniers radicaux alkyle (alk), hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les

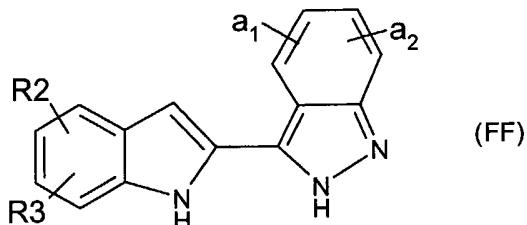
atomes d'halogène et les radicaux alkyle, carboxy libre, salifié ou estérifiée, amino, alkylamino, dialkylamino et phénylamino, hydroxyle, alcoxy et NHCOalkyle,
tous les radicaux phényle étant de plus éventuellement
5 substitués par un radical dioxol,
n représente un entier de 0 à 2,
alk représente alkyle de 1 à 6 atomes de carbone,
à l'exception des produits définis ci-après en i), ii) et
iii) :
10 i) les produits de formule (I) dans lesquels R2 et R3
représentent tous deux un radical nitro, les autres
substituants desdits produits de formule (I) ayant les
valeurs indiquées ci-dessus,
ii) les produits de formule (I) appartenant à la formule
15 (F) :



dans laquelle R2 et R3 représentent les valeurs indiquées ci-dessus et W3 et W4 représentent tous deux un atome d'hydrogène, alors :
20 soit W1 représente hydrogène et W2 ne représente pas aryle, hétéroaryle ou Y-X avec Y choisi parmi O, S, C=CH₂, C=O, S=O, SO₂, alkylidène, NH et N(C₁-C₈)alkyle et X choisi parmi aryle, hétéroaryle, NH(alkyle), NH cycloalkyle, NH(hétérocycloalkyle), NH(aryl),
25 NH(hétéroaryl), NH(alcoxy) et NH(dialkylamide),

soit W2 représente hydrogène et W1 ne représente pas alkyle, alkényle, aryle, hétéroaryle, carbocycle ou hétérocycle,

iii) les produits de formule (I) appartenant à la formule 5 (FF) :



dans laquelle

- R2 et R3, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs suivantes : hydrogène, COOalkyl, COOaryl, 10 COOalkenyl, COOalkynyl, CO2H, halogène, OH, O-perfluoroalkyl, CONR7R8, CN, COOcycloalkyl, COOheterocyclyl, SO2NR7R8, SO2alkyl, éventuellement substitués, étant entendu que l'un de R2 et R3 ne représente pas hydrogène,
- 15 et a1 et a2 sont choisis parmi hydrogène, COOalkyl, COOaryl, COOalkényl, COOalkynyl, CO2H, halogène, OH, O-perfluoroalkyl, CONR7R8, CN, COOcycloalkyl, COOheterocyclyl, SO2NR7R8, SO2alkyl, éventuellement substitués,
- 20 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.
- 25 2) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 dans laquelle R1 représente un radical pyrazolyle ou indazolyle, ces radicaux pyrazolyle ou indazolyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et

les radicaux hydroxyle, nitro, cyano, R4, OR4, SR4, -COR4, -OC(=O)R4, -C(=O)OR4, -C(=O)OH libre ou salifié, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)C(=O)OR4, -S(O)nR4, -S(O)nOR4, -N(R5)SO2R4, -OS(O)nR4, -NY1Y2, -C(=O)NY1Y2, 5 -OC(=O)NY1Y2, -N(R5)C(=O)NY1Y2, -S(O)nNY1Y2 et thiényle éventuellement substitués,

R2 et R3 sont tels que :

soit R2 et R3, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les 10 radicaux hydroxyle, nitro, cyano, R4, -OR4, -COR4, -OC(=O)R4, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -N(R5)C(=O)R4,

-N(R5)C(=O)OR4, -S(O)nR4, -S(O)nOR4, -N(R5)SO2R4, -NY1Y2, -C(=O)NY1Y2, -N(R5)C(=O)NY1Y2, -S(O)nNY1Y2 et -OC(=O)NY1Y2,

15 soit R2 et R3 forment avec le reste phényle du radical indole un cycle carboné de 4 à 6 chaînons renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S, ce cycle étant éventuellement substitué

20 R4 représente alkyle, alk-NY1Y2, alk-CO-NY1Y2, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyl-alkyle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle et arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

25 R5 représente hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkyl-alkyle éventuellement substitués,

Y1 et Y2 sont tels que :

30 soit Y1 et Y2 identiques ou différents représentent H, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéro-cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, arylcarboxy, hétéroaryle, hétéroarylalkyle et hétéroarylcarboxy, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

soit Y₁ et Y₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé éventuellement substitué,

tous les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle,
5 cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétéro-cycloalkylalkyle, aryle, aryloxy, arylalkyle, arylcarboxy, hétéroaryle, hétéroarylalkyle et hétéroarylcarboxy, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène
10 et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy libre, salifié ou estérifiée par un radical alkyle éventuellement substitué, -Nalk-COalk, -NH-COalk, S(O)n-alk, NH-S(O)n-alkyle, -NHCO-NY₃Y₄,
15 -C(=O)-NY₃Y₄ et S(O)n-NY₃Y₄, aryle, arylalcoxy, aryloxy, aryloxyalkyle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle éventuellement substitués,

avec Y₃ et Y₄ identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle ou aryle éventuellement substitués,
20 ces derniers radicaux alkyle (alk), hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, carboxy libre, salifié ou estérifiée, amino, alkylamino, dialkylamino et
25 phénylamino,

tous les radicaux phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

n représente un entier de 0 à 2,

alk représente alkyle de 1 à 6 atomes de carbone,

30 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

3) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2 dans laquelle R1 représente un radical pyrazolyle ou indazolyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux 5 choisis parmi les valeurs indiqués à la revendication 1, R2 et R3 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyle éventuellement substitué par NY1Y2, alkényle, -OR4, -CO-R4, -O-COR4, -OS(O)NR4, 10 -O(CH₂)_n-CO-R4, nitro, cyano, aryle, hétéroaryle et aryloxy, carboxy libre, salifié, estérifiée par un radical alkyle éventuellement substitué ou amidifié par un radical NY1Y2 tel que soit Y1 et Y2 identiques ou différents sont choisis parmi H, les radicaux alkyle, 15 alcoxyalkyle, cycloalkyle, phénoxyalkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle, arylcarboxy et hétéroarylcarboxy éventuellement susbtitués, soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical 20 cyclique renfermant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué, étant entendu que R2 et R3 consécutifs peuvent former avec le radical indole auquel ils sont attachés un cycle carboné renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs 25 hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S, R4 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle et cycloalkylalkyle éventuellement substitués, 30 tous les radicaux alkyle, alkényle, aryle, hétéroaryle, aryloxy, cycloalkyle et hétérocycloalkyle contenus dans les radicaux ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, 35 hydroxyalkyle, carboxyalkyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, phényle, thiényle,

phénoxy, phénoxyalkyle, phénylalcoxy, -NH₂, -NH(alk), -N(alk)₂, -NH-SO₂-alkyle, -NH(phényle), -NH(phénylalkyl), carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle éventuellement substitué, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alk), 5 C(=O)-N(alk)₂, -NH-COalk, -C(=O)alk, -N(H)C(=O)alk, S(O)n-alk, S(O)n-NH₂, S(O)n-NH(alk) et S(O)n-N(alk)₂, tous les radicaux alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

10 tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol et un ou plusieurs atomes d'halogène,

n représente un entier de 0 à 2,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les 15 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

4) Produits de formule (I) telle que définie à l'une 20 quelconque des revendications précédentes dans laquelle R₁ représente un radical pyrazolyle ou indazolyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux OH, R₄, OR₄, SR₄, -COR₄, -O-COR₄, -OS(O)NR₄, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, 25 NY₁Y₂, carboxy libre ou salifié ou estérifié, -C(=O)-NY₁Y₂, -N(R₅)C(=O)NY₁Y₂, -NH-CO-R₄, S(O)n-alk, S(O)n-NY₁Y₂, -NR₅-C(=O)R₄, -NR₅-S(O)nR₄, -NR₅-C(=O)OH, -NR₅-C(=O)OR₄, -OC(=O)NY₁Y₂ et thiényle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

30 R₂ et R₃ identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; alkyle éventuellement substitué par NY₁Y₂ ; alkényle ; alcoxy ; nitro ; cyano ; furyle ; thiényle ; benzothiényle ; naphtyle ; thianthrényle ;

phényle ; phénoxy et carboxy libre, salifié, estérifiée par un radical alkyle ou amidifié par un radical NY₁Y₂, étant entendu que R₂ et R₃ peuvent former avec le radical indole auquel ils sont attachés un radical 4,5-éthylène dioxybenzimidazole ou un radical 4,5-méthylène dioxybenzimidazole éventuellement substitués,

avec NY₁Y₂ tel que soit Y₁ et Y₂ identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle ; alcoxyalkyle ; phénoxyalkyle ; phényle ; phénylalkyle ; phénylcarboxy ; naphtyle ; naphtylalkyle ; cycloalkylalkyle ; cycloalkyle ; furylalkyle ; naphtylalkyle ; thiénylalkyle ; pipéridylalkyle ; pyridylalkyle ; benzothiénylalkyle ; pyrazolylalkyle ; pyridylcarboxy ; dihydrobenzofurannalkyle ; hexahydro-15 pyranalkyle ; éthylènedioxyphénylalkyle ; benzimidazolyl-alkyle ; tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

soit Y₁ et Y₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, 20 pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, hexahydrofuranne, morpholinyle ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués,

R₄ représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, phényle et 25 cycloalkylalkyle éventuellement substitués,

R₅ représente hydrogène, alkyle ou phényle éventuellement substitués,

tous les radicaux alkyle, alkényle, phényle, phénoxy, furyle, thiényle, pipéridyle, pyridyle, pyrazolyle et 30 benzimidazolyle contenus dans les radicaux ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, cyano, nitro, alkyle, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, CF₃, OCF₃, NH₂, NHalk, 35 N(alk)₂, NH(phényl), NH(phénylalkyl), carboxy libre,

salifié ou estérifiée par un radical alkyle, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alk), C(=O)-N(alk)₂, NH-COalk, -C(=O)alk, S(O)n-alk, S(O)n-NH₂, S(O)n-NH(alk), S(O)n-N(alk)₂, thiényle, phénylalkyle, phénoxyalkyle, phénoxy, 5 phénylalcoxy, morpholino, pipéridyle et phényle, dans tous ces radicaux le radical phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical cyano, CF₃, OCF₃, alkyle, phényl-S(O)n-alk-phényle, alcoxy, NH₂, 10 NHalk, N(alk)₂, SO₂NH₂, SO₂Nalk ou SO₂N(alk)₂, avec n représente un entier de 0 à 2 tous les radicaux alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, 15 tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les 20 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I)).

5) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R₁ représente un radical pyrazolyle ou indazolyle 25 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux R₄, OR₄, SR₄, thiényle, -N(R₅)C(=O)R₄, -N(R₅)SO₂R₄, -NY₁Y₂, -C(=O)NY₁Y₂ ou -NH-C(=O)NY₁Y₂,

R₂ et R₃ identiques ou différents sont choisis parmi 30 l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifiée par un radical alkyle ou amidifié par un radical NY₁Y₂ tel que soit Y₁ et Y₂ identiques ou différents sont choisis parmi l'atome

d'hydrogène, les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, furylalkyle et pyridylcarboxy,

soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués,

10 R4 représente alkyle, cycloalkyle, phényle et cycloalkyl-alkyle éventuellement substitués,

R5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle éventuellement substitué,

tous les radicaux alkyle, alcoxy, phényle et phénoxy indiqués ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, carboxy libre, salifié ou estérifiée, NH₂, NHAlk, N(Alk)₂, NHSO₂Alk, phénylamino, phénylalkylamino, 20 phényle, morpholino, furyle et pyridyle,

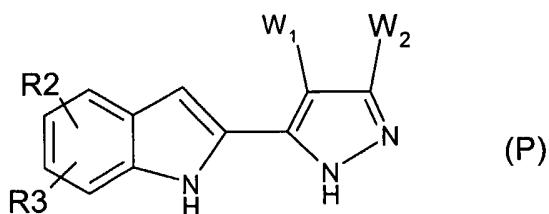
tous les radicaux alkyle, Alk et alcoxy indiqués ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

6) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R1, R2 et R3 ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes avec NY1Y2 tel que soit Y1 et Y2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, phényle,

phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, furylalkyle et pyridylcarboxy,

- soit Y₁ et Y₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués par un radical NH₂, NHAlk, N(Alk)₂ ou NHSO₂Alk, un radical morpholino, furyle ou pyridyle,
- 10 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 15 7) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R₁ représente un radical pyrazolyle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi les valeurs indiquées à l'une quelconque des revendications,
- 20 les autres substituants R₂, R₃, R₄ et R₅ étant choisis parmi les valeurs définies à l'une quelconque des revendications,
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et 25 diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 8) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle 30 R₁ représente un radical pyrazolyle répondant à la formule (P) :



dans laquelle R2 ou R3 représentent les valeurs indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes et W1 et W2 sont tels que :

- 5 soit W1 et W2, identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, OR4, SR4, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)SO2R4, -NY1Y2, -N(R5)C(=O)NY1Y2 et -C(=O)NY1Y2,
 - 10 soit l'un de W1 et W2 représente hydrogène, OR4 ou SR4 et l'autre de W1 et W2 représente hydrogène, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)SO2R4, -NY1Y2(NH2), -N(R5)C(=O)NY1Y2 ou -C(=O)NY1Y2,
 - 15 soit W1 représente hydrogène, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)SO2R4, -NY1Y2(NH2), -N(R5)C(=O)NY1Y2 ou -C(=O)NY1Y2 et W2 représente hydrogène, OR4 ou SR4,
 - 20 étant entendu que W1 et W2 ne représentent pas tous deux hydrogène,
- avec R4, R5, Y1 et Y2 tels que définis ci-dessus,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

- 9) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R1 représente un radical pyrazolyle substitué par deux substituants W1 et W2 tels que l'un représente hydrogène, OR4 ou SR4 et l'autre représente hydrogène, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)SO2R4, -NY1Y2, -C(=O)NY1Y2 ou -NH-C(=O)NY1Y2,

- étant entendu que W1 et W2 ne représentent pas tous deux hydrogène,
avec R4 représente alkyle, cycloalkyle ou phényle éventuellement substitués,
- 5 R5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle éventuellement substitués,
- NY1Y2 étant tel que soit Y1 et Y2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle et pyridylcarboxy éventuellement substitués, soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, 10 pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués,
- 15 tous les radicaux alkyle, alcoxy et phényle indiqués ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical NH₂, NHAlk, N(Alk)₂, NHSO₂Alk, un radical morpholino, furyle pyridyle, ou un radical phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, carboxy libre, salifié ou estérifiée, 20 amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, hydroxyle, alcoxy et NHCOalk,
- 25 tous les radicaux alkyle, Alk et alcoxy indiqués ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- tous les radicaux pyridyle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un atome d'halogène,
- 30 R2 et R3 étant choisis parmi les valeurs définies à l'une quelconque des revendications précédentes,
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les

acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

- 10) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle
5 R1 représente un radical pyrazolyle substitué par deux substituants W1 et W2 tels que l'un représente hydrogène, OR4 ou SR4 et l'autre représente hydrogène, -N(R5)C(=O)R4, -N(R5)SO2R4, -NY1Y2, -C(=O)NY1Y2 ou -NH-C(=O)NY1Y2,
10 étant entendu que W1 et W2 ne représentent pas tous deux hydrogène,
avec R4 représente alkyle, cycloalkyle ou phényle éventuellement substitués,
15 R5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle éventuellement substitués,
NY1Y2 étant tel que soit Y1 et Y2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle et pyridylcarboxy éventuellement substitués, soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome
20 d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués,
25 tous les radicaux alkyle, alcoxy et phényle indiqués ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical NH2, NHAlk, N(Alk)2, NHSO2Alk, un radical morpholino, furyle ou pyridyle,
30 tous les radicaux alkyle, Alk et alcoxy indiqués ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone,
tous les radicaux pyridyle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un atome d'halogène,

- R2 et R3 étant choisis parmi les valeurs définies à l'une quelconque des revendications précédentes,
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et 5 diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 11) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 9 dans laquelle R1 représente un radical 10 pyrazolyle substitué par deux substituants W1 et W2 tels que définis ci-dessus tel que l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre représente le radical OR4 avec R4 représente les radicaux alkyle, cycloalkyle ou phényle éventuellement substitués par un radical NH₂, 15 NHAlk, N(Alk)₂, NHSO₂Alk, un radical morpholino, furyle, pyridyle, ou un radical phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, hydroxyle, alcoxy et NHCOalk, 20 tous les radicaux alkyle, Alk et alcoxy indiqués ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- R2 et R3 étant choisis parmi les valeurs définies ci-dessus,
- 25 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 30 12) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans laquelle R1 représente un radical indazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les

valeurs indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes,
les autres substituants R₂, R₃, R₄ et R₅ étant choisis parmi les valeurs définies à l'une quelconque des
5 revendications,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales
10 et organiques desdits produits de formule (I).
13) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R₁ représente un radical indazolyle,
R₂ et R₃ sont tels que l'un représente un atome
15 d'hydrogène et l'autre est choisi parmi les radicaux suivants: l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux alkyle éventuellement substitués par un radical NY₁Y₂, alcoxy, cyano et carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié en un radical CONY₁Y₂,
20 NY₁Y₂ étant tel que soit Y₁ et Y₂ identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle et pyridylcarboxy, soit Y₁ et Y₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle,
25 pipéridyle, morpholino ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués,
tous les radicaux alkyle, alcoxy et phényle indiqués ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical NH₂, NHAlk, N(Alk)₂ ou NHSO₂Alk, un radical morpholino, furyle et pyridyle,
30 Alk signifiant alkyle,

tous les radicaux alkyle, Alk et alcoxy indiqués ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 4 atomes de carbone,

5 tous les radicaux pyridyle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un atome d'halogène,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales
10 et organiques desdits produits de formule (I).

14) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R1 représente un radical indazolyle,

15 R2 et R3 sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre est choisi parmi les radicaux suivants : l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux alkyle éventuellement substitués par un radical NY1NY2, les radicaux alcoxy éventuellement substitués par un radical morpholino, le radical cyano et
20 le radical carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié en un radical CONY1Y2,

NY1Y2 étant tel que soit Y1 et Y2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, furylalkyle, pyridylcarboxy,
25 pyridylalkyle dans lesquels les radicaux pyridyle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un atome d'halogène, soit Y1 et Y2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle ou phényle
30 eux-mêmes éventuellement substitués par un radical NHSO₂CH₃, NH₂, NHAlk ou N(Alk)₂,

tous les radicaux alkyle ou Alk et alcoxy indiqués ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 4 atomes de carbone,

· lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

15) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 14 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et 10 organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

16) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dont les noms suivent :

- 15 - le 3-(5-cyano-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-éthoxycarbonyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(N,N-diisopropyl)carboxamide-indol-2-yl)-
indazole
20 - le 3-(5-méthyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-chloro-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(6-méthyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-carboxy-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-méthyl)-
25 carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(morpholino-éthyloxy)-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-aminométhyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(N-((2-furyl)-méthyl))-carboxamide-indol-2-
yl)-indazole
30 - le 3-(6-méthoxycarbonyl-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-((2-chloro-pyridine-5-yl)-carboxamido)-
méthylène)-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(6-carboxy-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(6-(N-(2-chloro-pyridine-5-yl)-méthyl)-
35 carboxamide-indol-2-yl)-indazole

- le 3-(6-(N-((2-furyl)-méthyl))-carboxamide-indol-2-yl)-indazole
- le 3-(5-(N-(4-méthylsulfonamide-phényl)-pipérazinocarboxamide)-indol-2-yl)-indazole
- 5 - le 4-amino-3-(indol-2-yl)-pyrazole
- le 3-[5-(1H-indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phénol
- le N-{3-[5-(indol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yloxyméthyl]-phényl}-acétamide
- 10 - 2-[5-(3-fluoro-benzyloxy)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-indole

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

15 17) Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.

20 18) Utilisation des produits de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition de l'activité d'une protéine kinase.

25 19) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine kinase.

30 20) Utilisation selon la revendication 18) ou 19) dans laquelle la protéine kinase est une protéine tyrosine kinase.

- 21) Utilisation telle que définie à la revendication 18) ou 19) dans laquelle la protéine kinase est choisie dans le groupe suivant : FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PDGFR, tie2 et VEGFR.
- 5 22) Utilisation telle que définie à la revendication 18) ou 19) dans laquelle la protéine kinase est KDR.
- 23) Utilisation telle que définie à la revendication 18) ou 19) dans laquelle la protéine kinase est tie2.
- 10 24) Utilisation telle que définie à la revendication 18) ou 19) dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire.
- 25) Utilisation telle que définie à la revendication 18) ou 19) dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.
- 15 26) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules mésangiales, désordres métaboliques, allergies, asthmes, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.
- 20 27) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules mésangiales, rétinopathie,

psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

- 28) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies liées à une angiogénèse non contrôlée.
5
- 29) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies en oncologie.
10
- 30) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.
15
- 31) Utilisation selon la revendication 30) destinée au traitement de tumeurs solides.
- 32) Utilisation selon la revendication 30) ou 31) destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.
20
- 33) Utilisation selon la revendication 30) ou 31) destinée au traitement de cancers du sein, de l'estomac, des ovaires, du colon, du poumon, du cerveau, du larynx, du système lymphatique, du tractus génito-urinaire incluant vessie et prostate, de cancers des os et du pancréas.
25
- 34) Utilisation selon la revendication 30) ou 31) destinée au traitement de cancers du sein, du colon ou du poumon.

- 35) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 14, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.
- 36) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 14, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en association.