

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 984 325**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **11 61589**

⑤1 Int Cl⁸ : **C 07 D 487/04** (2013.01), C 07 D 213/26, 231/12,
A 61 K 31/437, 31/5377, A 61 P 35/00, 9/00, 27/00, 3/00

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

②2 **Date de dépôt** : 14.12.11.

③0 **Priorité** :

④3 **Date de mise à la disposition du public de la demande** : 21.06.13 Bulletin 13/25.

⑤6 **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire** : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥0 **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

⑦1 **Demandeur(s)** : SANOFI Société anonyme — FR.

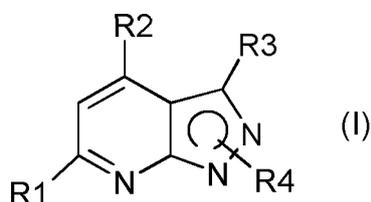
⑦2 **Inventeur(s)** : ALCOUFFE CHANTAL, BJERGARDE KIRSTEN et MAUGER JACQUES.

⑦3 **Titulaire(s)** : SANOFI Société anonyme.

⑦4 **Mandataire(s)** : SANOFI Société anonyme.

⑤4 **DERIVES DE PYRAZOLOPYRIDINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.**

⑤7 L'invention concerne des dérivés de pyrazolopyridine inhibiteurs des FGFs de formule générale (I)



leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

FR 2 984 325 - A1

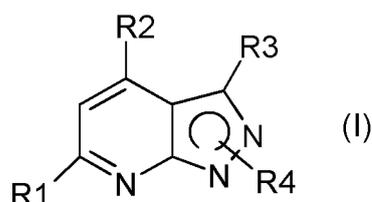


DÉRIVÉS DE PYRAZOLOPYRIDINE, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION
ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés de pyrazolopyridine inhibiteurs des
5 récepteurs aux FGFs (Fibroblast Growth Factors), à leur procédé de préparation et à
leur application en thérapeutique.

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

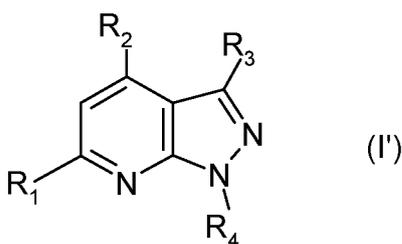
La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) :



15

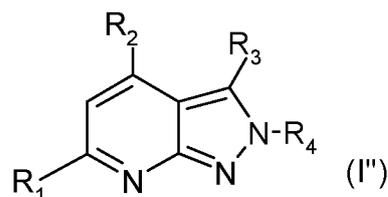
dans laquelle

la représentation du cycle pyrazole indique que le substituant R_4 peut être porté soit
par l'azote en alpha du cycle pyridine (I') ou par l'autre azote situé en alpha du carbone
portant un substituant R_3 (I'') tel que :



20

Ou

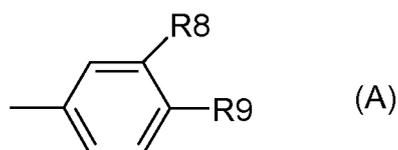


➤ R_1 représente un groupe aryle, pyridinyle ou pyrazolyle éventuellement

substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi :

- un atome d'halogène ;
- un groupe $-CF_3$;
- un groupe cyano ;
- 5 ○ un groupe $-NR_6R_6'$ où R_6 et R_6' sont tels que définis ci-dessous ;
- un groupe $-NR_{10}R_{11}$ tels que R_{10} et R_{11} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé ou non comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi un atome d'azote et un atome d'oxygène de manière à former
10 avantageusement un pyrrazole, morpholine, pyrrolidine, pipéridine, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ;
- un groupe $-CH_2NR_{10}R_{11}$ tels que R_{10} et R_{11} forment ensemble
15 avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé ou non comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi un atome d'azote et un atome d'oxygène de manière à former avantageusement un groupe morpholine,
- un groupe $-COR_{12}$, où R_{12} représente un groupe hydroxyl ou un
20 groupe $-NR_6R_6'$, où R_6 et R_6' sont tels que définis ci-dessous ;
- un groupe $-CONR_7R_7'$ où R_7 et R_7' forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycloalkyle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi un atome d'azote et un atome d'oxygène de manière à former
25 avantageusement un groupe pyrrolidine,
- un groupe $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$ où p représente 0 ou 1 ;
- un groupe $-OR_{13}$; où R_{13} représente un groupe (C_1-C_3) alkyle linéaire ;
- un groupe (C_1-C_3) alkyle

30 Ou R_1 représente un groupe bicyclique de formule A ci-dessous :



dans laquelle R_8 et R_9 forment ensemble avec les atomes de carbones auxquels ils sont attachés un hétérocycle saturé ou non comprenant un ou plusieurs

hétéroatomes choisis parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène et un atome de soufre, de manière à ce que le groupe (A) forme avantageusement un groupe dihydrobenzimidazolone, indole, dihydrobenzoxazine, benzothiazole, benzimidazole, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles linéaires,

5

➤ **R₂** représente un groupe :

- -CF₃,
- -CHF₂,
- -COOH,

10

ou

- -CONHR₅, où R₅ est tel que défini ci-dessous,

➤ **R₃** représente :

- Un atome d'hydrogène,
- Un groupe aryle, éventuellement substitué par un groupe alkoxy méthyle,
- Un groupe alkyle cyclique,

15

ou

- Un groupe hétéroaromatique choisi parmi les groupes thiényle et pyridinyle,

20

➤ **R₄** représente:

- Un atome d'hydrogène,
- un groupe (C₁-C₃)alkyle linéaire, éventuellement substitué par un groupe -NR₆R'₆ où R₆ et R'₆ sont tels que définis ci-dessous ou un groupe -NR₇R_{7'} tels que R₇ et R_{7'} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycloalkyle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi un atome d'azote et un atome d'oxygène ;

30

➤ **R₅** représente :

- Un atome d'hydrogène ;
- Un groupe (C₁-C₃)alkyle linéaire, éventuellement substitué par un groupe pyridinyle ;

35

ou

- Un groupe aromatique choisi parmi aryle et pyridinyle ;

➤ **R₆ et R'₆**, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire

5 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

10 Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou salifiés par des acides ou des bases, notamment des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I), font également partie de l'invention.

15

Dans le cadre de la présente invention, et sauf mention différente dans le texte, on entend par :

20 - un atome d'halogène : un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ;
 - un groupe alkyle : un groupe aliphatique hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, etc;

25 - un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique comprenant de 3 à 8 chaînons, comprenant entre 3 et 6 atomes de carbone et comprenant éventuellement 1 ou plusieurs hétéroatomes, par exemple 1 ou 2 hétéroatomes, tels que l'azote et/ou l'oxygène, ledit groupe cycloalkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou groupes alkyles. A titre d'exemples on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclopentyle, pipérazinyle, pyrrolidinyle et pipéridinyle ;

30 - un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;

- un groupe alcoxy-alkyle : un radical de formule alkyle-O-alkyle, où les groupes alkyles, identiques ou différents, sont tels que définis précédemment ;

- un groupe halogénoalkyle : un groupe alkyle tel que défini ci-dessus dans lequel tout ou partie des atomes d'hydrogène sont remplacés par des atomes d'halogène, tels que des atomes de fluor ;

35 - un groupe aryle : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 5 et 10

atomes de carbone, par exemple un groupe phényle ;

- hétéroaryle : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 3 et 10 atomes dont 1 ou plusieurs hétéroatomes, par exemple entre 1 et 4 hétéroatomes, tels que l'azote, l'oxygène, le soufre, ce groupe comprenant un ou plusieurs, de préférence
5 1 ou 2 cycles. Les hétérocycles peuvent comprendre plusieurs cycles condensés. Les hétéroaryles sont éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes alkyles ou un atome d'oxygène. A titre d'exemples, on peut citer les groupes thiényl, pyridinyle, pyrazolyle, imidazolyle, thiazolyle et triazolyle ;

- un hétérocycloalkyle : un groupe alkyle cyclique éventuellement ponté
10 comportant de 4 à 9 atomes formant ce cycle et dont 1 ou 2 sont des hétéroatomes, tels que l'oxygène, l'azote ou le soufre. On peut notamment citer les groupes pipéridinyle, pipérazinyle, tétrahydropyranyle, morpholinyle, homopipérazinyle.

15 Parmi les composés de formule (I) selon l'invention, un premier groupe de composés est constitué par les composés répondant à la formule (I) ci-dessus à l'exception de :

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-méthyl-6-[1-(2-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-imidazo[1,5-a]pyridine-3-carbonyl]-1H-quinazoline-2,4-dione

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-méthyl-6-[1-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazo[1,5-a]pyridine-3-carbonyl]-1H-quinazoline-2,4-dione
20

3-(4-Fluoro-benzyl)-1-méthyl-6-[1-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazo[1,5-a]pyridine-3-carbonyl]-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-(4-Fluoro-benzyl)-6-[1-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazo[1,5-a]pyridine-3-carbonyl]-1-propyl-1H-quinazoline-2,4-dione

25 [6-(1-Bromo-2-méthyl-indolizine-3-carbonyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]-acetic acid méthyl ester

[6-(1-Bromo-2-méthyl-indolizine-3-carbonyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl] acid tert-butyl ester

6-(4-Fluoro-3-methoxycarbonyl-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
30

2-Fluoro-5-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzoic acid
N,N-Diméthyl-3-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzamide

N,N-Diméthyl-4-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
35 benzamide

- 5-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-nicotinonitrile
6-Benzothiazol-5-yl-1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
1-Méthyl-3-phenyl-6-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-
b]pyridine
- 5 1-Méthyl-6-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-
b]pyridine
3-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzamide
N-[4-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzyl]-
methanesulfonamide
- 10 1-Méthyl-6-(1-méthyl-1H-indol-6-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-
b]pyridine
N-[3-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-
methanesulfonamide
4-Méthyl-7-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-3,4-
15 dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine
N-[3-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzyl]-
methanesulfonamide
6-(4-Methoxy-phenyl)-1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
2-Fluoro-N-méthyl-5-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-
20 yl)-benzamide
Diméthyl-[3-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
phenyl]-amine
6-[4-(3,5-Diméthyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-
pyrazolo[3,4-b]pyridine
- 25 1-Méthyl-6-(3-morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-
b]pyridine
5-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-nicotinonitrile
4-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzoic acid
N,N-Diméthyl-4-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
30 benzamide
N,N-Diméthyl-3-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
benzamide
1-Méthyl-6-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-
b]pyridine ;
- 35 6-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-

- b]pyridine ;
 1-Méthyl-3-phenyl-6-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine ;
 1-Méthyl-6-(2-méthyl-5-trifluorométhyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
 5
 6-Benzothiazol-5-yl-1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
 N,N-Diméthyl-4-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzamide;
 6-(4-Morpholin-4-yl-phenyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
 6-(6-Morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
 10 6-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
 6-(3-Morpholin-4-yl-phenyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
 N-Méthyl-3-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzamide;
 N-[3-(3-Phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-methanesulfonamide;
 15 3-Phenyl-6-(3-piperidin-1-yl-phenyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
 2-Fluoro-N-méthyl-5-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzamide;
 5-(3-Phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-nicotinonitrile; 2-Fluoro-5-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzoic acid
 20 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile;
 Diméthyl-[4-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-amine
 4-(3-Phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenylamine
 6-(4-Methoxy-phenyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

25

La présente invention a particulièrement pour objet des composés de formule (I) tels que définis plus haut dans laquelle R_2 représente un groupe :

- $-\text{CHF}_2$, sauf lorsque R_4 situé sur l'azote en alpha de R_3 représente un méthyl et R_3 représente un atome d'hydrogène,
- 30 ○ $-\text{COOH}$,

ou

- $-\text{CONHR}_5$, avec R_5 tel que définis ci-dessus

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

35 La présente invention a particulièrement pour objet des composés de formule (I) tels

que définis plus haut dans laquelle R_1 représente un groupe aryle, pyridinyle ou pyrazolyle, avantageusement un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi :

- un atome d'halogène avantageusement par un atome de fluor ;
- 5 et
- un groupe $-COR_{12}$, où R_{12} représente un groupe hydroxy à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

Les deux derniers sous-groupes définis ci-dessus pris séparément ou en
10 combinaison font également partie de l'invention.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- 15 6-(4-Methoxy-phenyl)-1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
Diméthyl-[3-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
phenyl]-amine ;
N-Méthyl-3-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzamide
[4-(4-Difluorométhyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-pyrrolidin-1-yl-
20 methanone;
4-Difluorométhyl-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
4-Difluorométhyl-6-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
4-Difluorométhyl-3-phenyl-6-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
4-Difluorométhyl-6-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
25 [3-(4-Difluorométhyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-pyrrolidin-1-yl-
methanone;
4-Difluorométhyl-3-phenyl-6-(3-piperidin-1-yl-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid ;
30 6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
méthylamide;
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
amide; compound with trifluoro-acetic acid
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
35 méthylamide;

- 4-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-6-carboxylic acid
méthylamide;
- 6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid amide;
- 6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
- 5 6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
- 6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1-méthyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-
carboxylic acid
- 6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
- 6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
- 10 amide;
- 5-(4-Carbamoyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-fluoro-benzoic acid
- 2-Amino-5-(4-carbamoyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzoic acid
- 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
amide;
- 15 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
amide;
- 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
- 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-3-thiophen-2-yl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic
acid amide
- 20 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-3-cyclopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
- 5-(4-Carbamoyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-fluoro-benzoic acid
- 6-(3-Cyano-4-fluoro-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
amide
- 5-(4-Difluorométhyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-fluoro-benzoic acid
- 25 2-Fluoro-5-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonnitrile
- 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonnitrile;
- 2-Fluoro-5-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzoic acid
- 2-Amino-5-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
benzonnitrile;
- 30 2-Amino-5-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
benzonnitrile
- 6-(3-Carbamoyl-4-fluoro-phenyl)-3-pyridin-3-yl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic
acid amide ;
- 5-(4-Difluorométhyl-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-fluoro-benzonnitrile ;
- 35 6-(1H-Indol-6-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine ;

- 5-(3-Phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one ;
- 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid phenylamide;
- 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide;
- 5 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid pyridin-2-ylamide;
- 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid pyridin-3-ylamide;
- 10 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid pyridin-4-ylamide;
- 5-(4-Difluorométhyl-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-fluoro-benzamide ;
- 5-(4-Difluorométhyl-1-méthyl-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-fluoro-benzonitrile ;
- 15 2-Amino-5-(2-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile
- 6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid phenylamide;
- 6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid pyridin-2-ylamide;
- 20 6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (pyridin-3-ylméthyl)-amide;
- 6-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid phenylamide
- 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-1-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile
- 25 3-(4-Difluorométhyl-1-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile ;
- 4-(4-Difluorométhyl-1-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenylamine ;
- 2-Amino-5-[2-(2-diméthylamino-ethyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-benzonitrile ;
- 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile
- 30 2-Amino-5-[1-(2-diméthylamino-ethyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-benzonitrile ;
- 2-Amino-5-[2-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-benzonitrile ;
- 2-Methoxy-5-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
- 35 nicotinonitrile ;

- 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-1-méthyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile
- 4-(4-Difluorométhyl-1-méthyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenylamine
- [3-(4-Difluorométhyl-1-méthyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-
- 5 diméthyl-amine
- 2-Amino-5-[3-phenyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-benzonitrile
- Diméthyl-[3-[3-phenyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-phenyl]-amine;
- 10 2-Amino-5-[4-difluorométhyl-2-(2-diméthylamino-ethyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-benzonitrile ;
- 2-Amino-5-[4-difluorométhyl-2-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-benzonitrile ;
- 2-Amino-5-[4-difluorométhyl-1-(2-diméthylamino-ethyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-
- 15 b]pyridin-6-yl]-benzonitrile ;
- 2-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-6-(3-morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine ;
- Diméthyl-[3-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-phenyl]-amine ;
- 20 5-[1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-nicotinonitrile ;
- 5-[1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-nicotinamide
- 2-Amino-5-(2-méthyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile
- 25 1-Méthyl-6-(3-morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
- 2-Amino-5-(1-méthyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile
- Diméthyl-[3-(1-méthyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-amine
- Diméthyl-[3-(3-phenyl-2-propyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
- 30 phenyl]-amine;
- 2-Amino-5-[4-difluorométhyl-2-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-benzonitrile
- 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-3-pyridin-3-yl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile
- 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-2-propyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile
- 35 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile

- 1-Méthyl-6-(3-morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-3-pyridin-3-yl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine ;
- 2-Amino-5-[4-difluorométhyl-3-(3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-benzonitrile ;
- 5 2-Amino-5-(2-propyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile ;
- 6-(3-Morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-2-propyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
- Diméthyl-[3-(2-propyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-amine;
- 6-(3-Morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-1-propyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
- 10 b]pyridine;
- 6-(4-Methoxy-phenyl)-1-propyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine ;
- 5-[3-(3-Methoxy-phenyl)-1-méthyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-nicotinonitrile ;
- 3-(3-Methoxy-phenyl)-1-méthyl-6-(3-morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine ;
- 15 {3-[3-(3-Methoxy-phenyl)-1-méthyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-phenyl}-diméthyl-amine ;
- 3-(3-Methoxy-phenyl)-6-(4-methoxy-phenyl)-1-méthyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine.

20

Il est à noter que les composés ci-dessus ont été nommés en nomenclature IUPAC par l'intermédiaire du logiciel ACDLABS 10.0 ACD/name (Advanced Chemistry development) ou AutoNom (Beilstein Informations system)

25

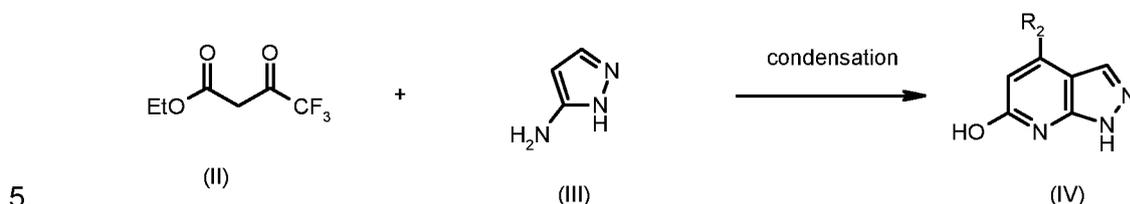
Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur (P) un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans « Protective Groups in Organic Synthesis »,

30 Green *et al.*, 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

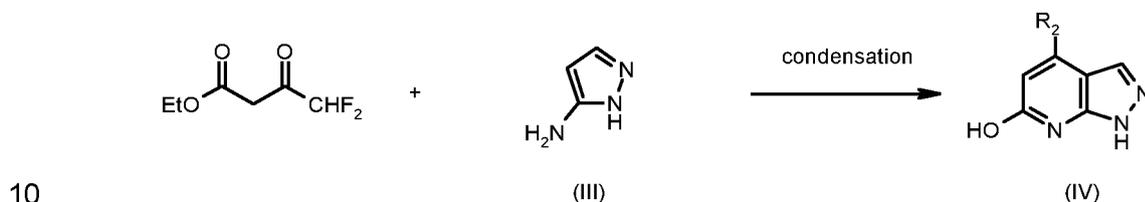
Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon le procédé qui suit.

35 Le composé de formule (IV) lorsque R₂ représente un groupe -CF₃ est obtenu par des

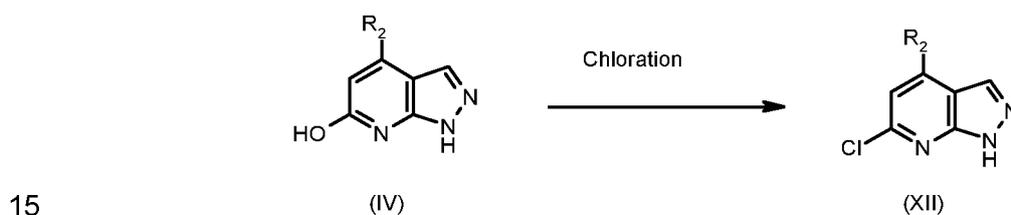
méthodes connues dans la littérature à partir du 2-aminopyrazole (III) et du 4,4,4-trifluoroacétoacétate (II), selon le schéma réactionnel suivant, décrit dans *Polish Journal of Chemistry*, 1983, 57, 789.



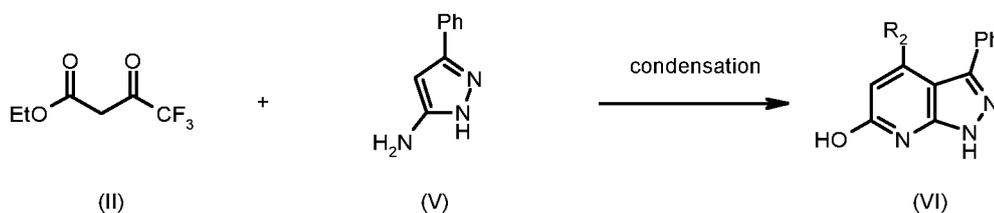
Le composé de formule (IV) lorsque R₂ représente un groupe -CHF₂ est obtenu par une méthode similaire à celle décrite précédemment par condensation du 2-aminopyrazole (III) et du 4,4-difluoroacétoacétate.



Le composé de formule (XII) dans laquelle R₂ représente un groupe -CHF₂ ou -CF₃ est obtenu par chloration en présence de POCl₃ du composé de formule (IV) dans laquelle R₂ représente un groupe -CHF₂ ou un -CF₃.



Le composé de formule (VI) dans laquelle R₂ représente un groupe -CF₃ et R₃ un phényle est obtenu par des méthodes connues dans la littérature à partir du 3-phényl-1H-pyrazol-5-amine (V) et du 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoate d'éthyle, selon le schéma réactionnel suivant, décrit dans *Polish Journal of Chemistry*, 1983, 57, 789.



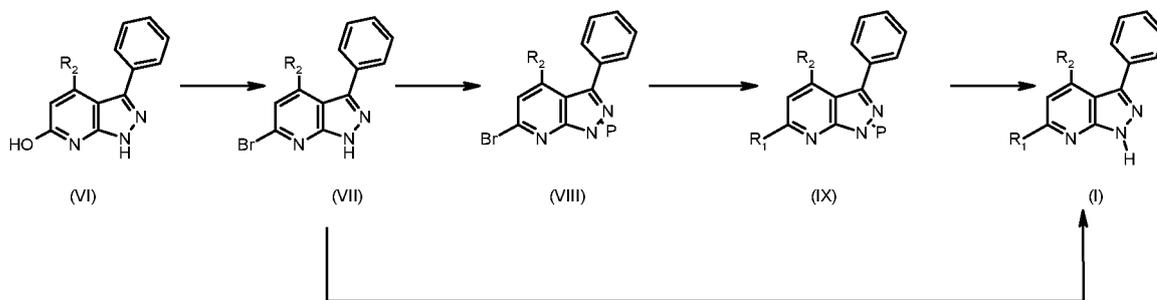
Le composé de formule (VI) dans laquelle R_2 représente un groupe $-CHF_2$ est obtenu par une méthode similaire à celle décrite précédemment à partir du 3-phényl-1H-pyrazol-5-amine (V) et du 4,4-difluoro-3-oxobutanoate d'éthyle.

5

Le schéma 1 présente une voie d'obtention des composés de formule (I) dans lesquels R_1 est tel que défini précédemment, et R_2 représente un groupe $-CF_3$ ou $-CHF_2$.

Schéma 1 (Méthode 1) :

10



On soumet le composé de formule (VI) à une réaction de bromation en présence de $POBr_3$ afin d'obtenir le composé de formule (VII). Le composé de formule (VII) est soumis à une réaction d'alkylation en présence d'un groupement protecteur P afin d'obtenir le composé de formule (VIII). On soumet le composé de formule (VIII), en présence d'un catalyseur palladié, d'un ligand et d'une base, à une réaction avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques ou phénylboronates d'ester ou hétéroarylboronates d'ester selon un couplage de Suzuki, afin d'obtenir le composé de formule (IX). On soumet le composé de formule (IX) à une réaction de déprotection afin d'obtenir les composés de formule (I) dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment, et R_2 représente un groupe $-CF_3$ ou $-CHF_2$.

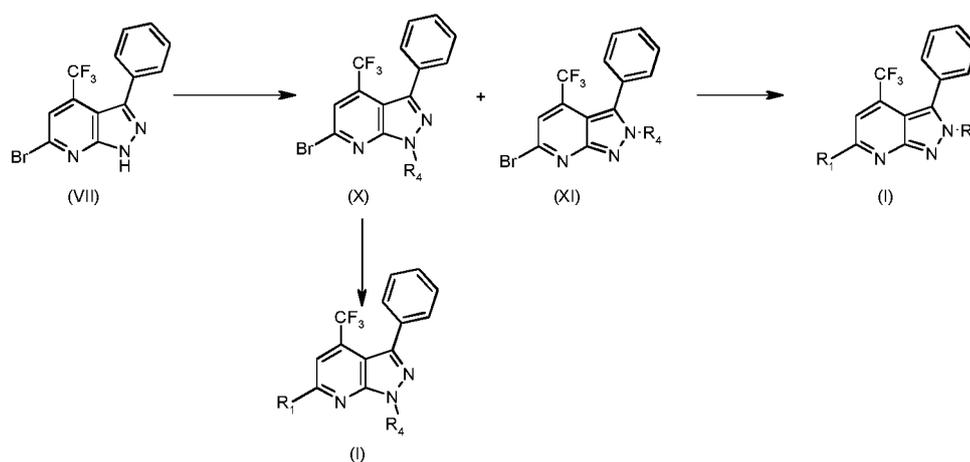
On peut éventuellement soumettre le composé de formule (VII) en présence d'un catalyseur palladié, d'un ligand et d'une base, à une réaction avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques ou phénylboronates d'ester ou hétéroarylboronates d'ester selon un couplage de Suzuki, afin d'obtenir le composé de formule (I) dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment, et R_2 représente un groupe $-CF_3$ ou $-CHF_2$.

30

Le schéma 2 présente une voie d'obtention des composés de formule (I) dans lesquels R_1 et R_4 sont tels que définis précédemment excepté un atome d'hydrogène.

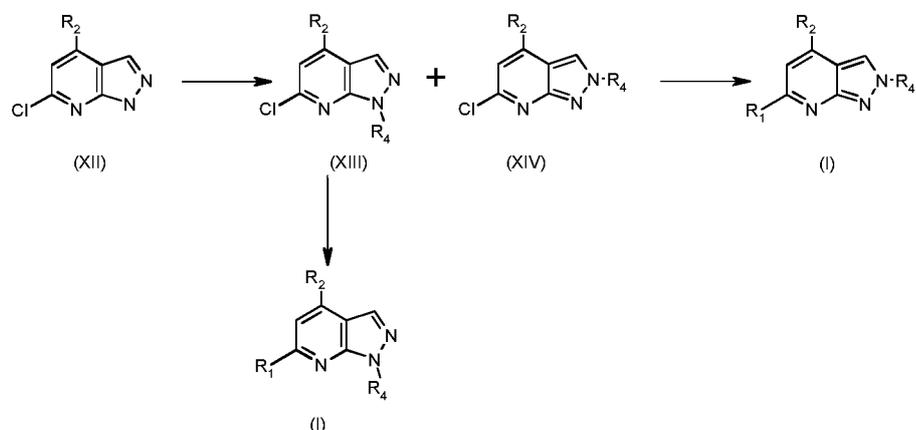
Schéma 2 (Méthode 2) :

5



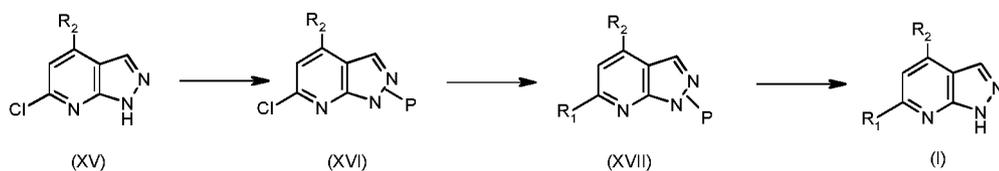
On soumet le composé de formule (VII) à une réaction d'alkylation en présence d'une base et d'un dérivé halogéné R_4-X afin d'obtenir les composés de formule (X) et (XI). On soumet séparément les composés de formule (X) et (XI) en présence d'un catalyseur palladié, d'un ligand et d'une base, à une réaction avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques ou phénylboronates d'ester ou hétéroarylboronates d'ester selon un couplage de Suzuki afin d'obtenir les composés de formule (I) dans laquelle R_1 et R_4 sont tels que définis précédemment.

15 Le schéma 3 présente une voie d'obtention des composés de formule (I) dans lesquels R_2 représente un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$, R_1 et R_4 sont tels que définis précédemment, excepté un atome d'hydrogène.

Schéma 3 (Méthode 3) :

- 5 Le composé de formule (XII) est soumis à une réaction d'alkylation en présence d'un dérivé halogéné R_4-X afin d'obtenir les composés (XIII) et (XIV). On soumet séparément les composés de formule (XIII) et (XIV), en présence d'un catalyseur palladié, d'un ligand et d'une base, à une réaction avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques ou phénylboronates d'ester ou hétéroarylboronates d'ester
- 10 selon un couplage de Suzuki, afin d'obtenir le composé de formule (I) dans laquelle R_2 représente un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$, R_4 et R_1 sont tels que définis précédemment.

- Le schéma 4 présente une voie d'obtention des composés de formule (I) dans lesquels
- 15 R_2 représente un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$, R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène et R_1 est tel que défini précédemment.

Schéma 4 (Méthode 4) :

20

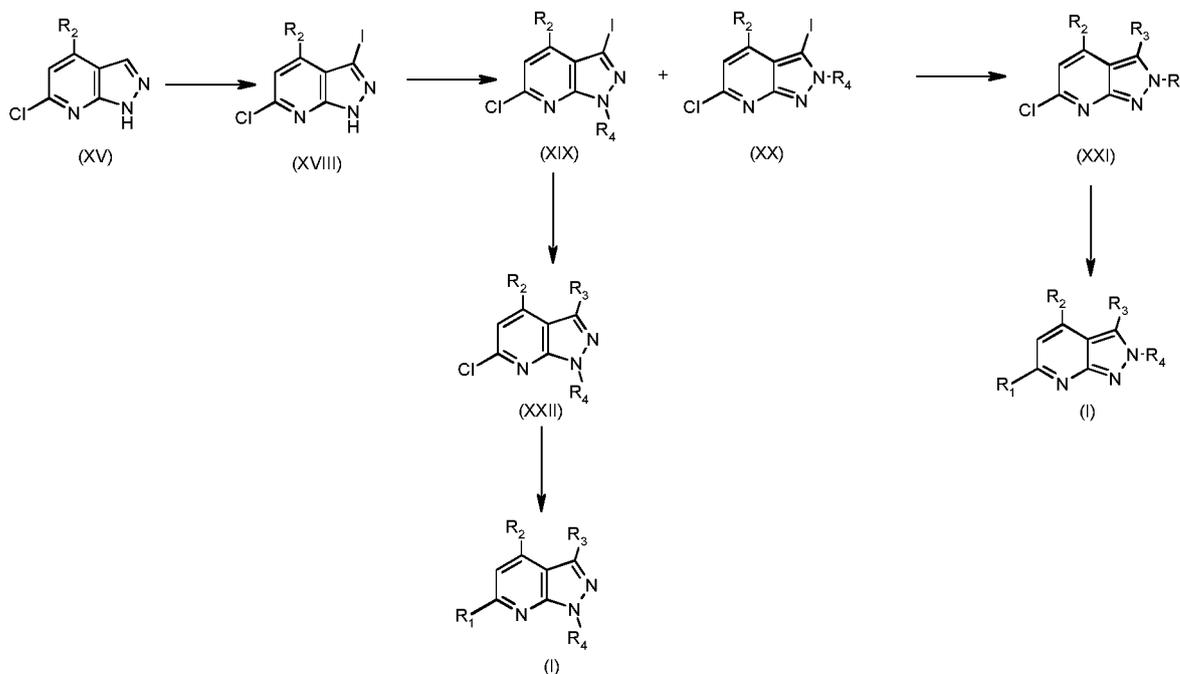
- Le composé de formule (XV) est soumis à une réaction d'alkylation en présence d'un groupement protecteur P afin d'obtenir le composé de formule (XVI). On soumet le composé de formule (XVI) en présence d'un catalyseur palladié, d'un ligand et d'une
- 25 base, à une réaction avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques ou

phénylboronates d'ester ou hétéroarylboronates d'ester selon un couplage de Suzuki, afin d'obtenir le composé de formule (XVII). On soumet alors le composé de formule (XVII) à une réaction de déprotection afin d'obtenir le composé de formule (I) dans laquelle R_2 représente un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$ et R_1 est tel que défini précédemment.

Le schéma 5 présente une voie d'obtention des composés de formule (I) dans lesquels R_2 représente un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$, et R_1 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment à l'exception d'un atome d'hydrogène.

10

Schéma 5 (méthode 5) :



15

On soumet le composé de formule (XV) à une réaction de iodation en présence de N-iodosuccinimide afin d'obtenir le composé de formule (XVIII). On soumet ensuite le composé de formule (XVIII) à une réaction d'alkylation en présence d'un dérivé halogéné R_4-X afin d'obtenir les composés de formule (XIX) et (XX). On soumet séparément les composés de formule (XIX) et (XX) en présence d'un catalyseur palladié, d'un ligand et d'une base, à une réaction avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques ou phénylboronates d'ester ou hétéroarylboronates d'ester selon un couplage de Suzuki, afin d'obtenir les composés de formule (XXI) et (XXII).

20

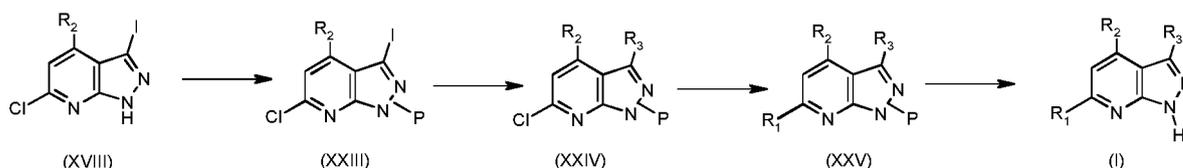
On soumet séparément les composés de formule (XXI) et (XXII) en présence d'un catalyseur palladié, d'un ligand et d'une base, à une réaction avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques ou phénylboronates d'ester ou hétéroarylboronates d'ester selon un couplage de Suzuki, afin d'obtenir le composé de

5 formule (I) dans lesquels R_2 représente un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$, et R_1 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment à l'exception d'un atome d'hydrogène.

Le schéma 6 présente une voie d'obtention des composés de formule (I) dans lesquels R_2 représente un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$, R_1 et R_3 sont tels que définis précédemment à

10 l'exception d'un atome d'hydrogène.

Schéma 6 (méthode 6) :



15

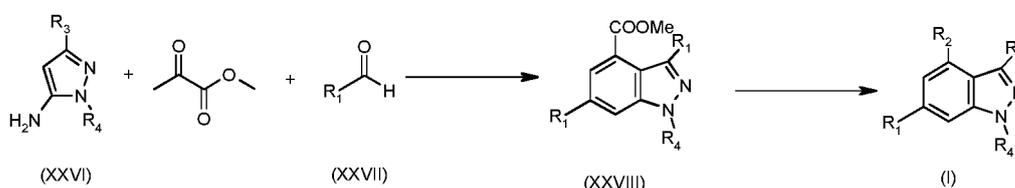
On soumet le composé de formule (XVIII) à une réaction d'alkylation en présence d'un groupement protecteur P afin d'obtenir le composé de formule (XXIII). On soumet le composé de formule (XXIII) en présence d'un catalyseur palladié, d'un ligand et d'une base, à une réaction avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques ou phénylboronates d'ester ou hétéroarylboronates d'ester selon un couplage de Suzuki,

20 afin d'obtenir le composé de formule (XXIV). On soumet le composé de formule (XXIV) en présence d'un catalyseur palladié, d'un ligand et d'une base, à une réaction avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques ou phénylboronates d'ester ou hétéroarylboronates d'ester selon un couplage de Suzuki, afin d'obtenir le composé de

25 formule (XXV). On soumet alors le composé de formule (XXV) à une réaction de déprotection afin d'obtenir le composé de formule (I) dans lesquels R_2 représente un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$, R_1 et R_3 sont tels que définis précédemment à l'exception d'un atome d'hydrogène.

30 Le schéma 7 présente une voie d'obtention des composés de formule (I) dans lesquels R_2 est tel que défini précédemment à l'exception d'un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$, et R_1 , R_3 , R_4 sont tels que définis précédemment.

Schéma 7 (méthode 7) :



On soumet le composé de formule (XXVI) à une réaction de condensation avec le composé de formule (XXVII) et le 2-oxopropanoate de méthyle afin d'obtenir le composé de formule (XXVIII). On soumet le composé de formule (XXVIII) à une réaction de saponification ou de substitution par une amine afin d'obtenir le composé de formule (I) dans lesquels R_2 est tel que défini précédemment excepté un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$, et R_1 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment.

10

Dans les schémas qui précèdent, les composés de départ, les réactifs et les intermédiaires, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

15

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formules (II) à (XXVIII) définies ci-avant. Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

25

La présente invention est également illustrée ci-après dans deux figures telles que :

Figure 1 : Angiogenèse *in vitro* (longueur des pseudo-tubules) de cellules HUVEC stimulées par du FGF-2 en absence ou en présence d'antagonistes aux FGF-Rs.

30

Figure 2 : Effet des antagonistes au FGF-Rs dans un modèle d'angiogenèse inflammatoire sur le poids sec des peaux (poids du granulome) ou sur leur contenu en colorant rouge carmin (colorant).

Les abréviations et formules brutes suivantes sont utilisées :

- AcOH : acide acétique
APTS : acide para toluène sulfonique
5 DME : Ethylène glycol, diméthyl ether
DMF : N, N diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxide
TBAF: fluorure de tétrabutylammonium
TFA : acide trifluoroacétique
10 THF: Tétrahydrofurane

Dans les exemples qui suivent :

- Les analyses RMN ont été réalisées sur des appareils BRUKER Avance
15 250MHz, 300MHz, 400MHz et 600MHz. Les spectres de résonance magnétique du
proton (RMN¹H), tels que décrits ci-dessous, sont enregistrés à 400MHz ou 600MHz
dans du DMSO-d₆, en utilisant le pic du DMSO-d₆ comme référence. Les
déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm). Les signaux
observés sont exprimés ainsi : s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; m = massif ou
20 singulet large ; H = proton (pour les rotamères, on note H_M et H_m en référence aux
isomères majoritaires ou minoritaires *M* et *m* respectivement).
- Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil BUCHI type B-545
- Les analyses en spectrométrie de masse ont été réalisées sur un appareil
Alliance 2695 (UV : PDA 996, MS : ZQ (simple Quad) ZQ2), Waters UPLC Acquity
25 (UV : Acquity PDA, MS : SQD (simple Quad) SQW)

Exemple 1 : (composé n° 46)

30 **Acide 5-(4-carbamoyl-3-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-fluorobenzoïque**

A 5ml d'une solution 0.3M dans l'éthanol de 3-phényl-1H-pyrazol-5-amine dans
un tube scellé on ajoute 5ml d'une solution 0.3M dans l'éthanol de l'acide 2-fluoro-5-
formyl benzoïque et 1.5 mmoles de 2-oxopropanoate de méthyle à température
ambiante sous atmosphère inerte d'azote. Le tube est scellé et porté à une
35 température de 75°C pendant 18 heures. La capsule est enlevée et le chauffage est

poursuivi pendant 4 heures à 60°C. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans un tube scellé par une solution 7N d'ammoniaque dans le méthanol. Le milieu est alors chauffé 3 jours à 80°C puis concentré sous pression réduite. Après purification par chromatographie colonne sur gel de silice phase inverse C-18 en éluant avec un mélange acétonitrile/H₂O/0.1%TFA, on obtient 23.7mg d'un lyophilisat.

MH+ : 377

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 14.10 (s, 1 H), 13.43 (s (broad), 1 H), 8.79 (dd, *J*_A = 7.2 Hz, *J*_B = 2.3 Hz, 1 H), 8.50 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.70 (dd, *J*_A = 7.8 Hz, *J*_B = 1.6 Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.41 (m, 1 H)

Exemple 2 : (composé n° 38)

Acide 6-(4-amino-3-méthoxyphényl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-carboxylique

Acide 6-(4-amino-3-méthoxyphényl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-carboxylique

A 20g (0.12 mole) de 3-hydroxy-4-nitrobenzaldéhyde dans 200ml de DMF anhydre sont ajoutés 42g (0.13 mole) de carbonate de césium. La solution obtenue est mise sous ultra sons pendant 5 minutes puis sont ajoutés 9.4ml (0.29 mole) d'iode de méthyle. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 18 heures puis dilué à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans 300ml d'un mélange 1/2 de DMF/Ethanol chaud. Les cristaux formés sont filtrés, rincés à l'éthanol froid et à l'hexane puis séchés sous pression réduite. On obtient 12.1g d'un solide.

A 2g (11 mmoles) de 3-méthoxy-4-nitrobenzaldéhyde dans 150ml d'éthanol anhydre dans un tube scellé, on ajoute 1.17g (13.3 mmoles) d'acide pyruvique et 1.1g (15.5 mmoles) de 1*H*-pyrazol-5-amine. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 18 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 160ml d'un mélange 3/1 de DMSO/Méthanol auquel sont ajoutées 80g de résine DOWEX 1x8-400. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis filtré. La résine est rincée plusieurs fois au DMSO puis au méthanol et enfin traitée pendant 30 minutes dans une solution à 10% de TFA dans du méthanol. Après filtration, la phase organique est concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans 100ml d'éthanol et 40ml d'acide acétique. 300mg de zinc en poudre

sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante. 1g de zinc en poudre sont ajoutés après 15 minutes. Le milieu réactionnel est filtré puis concentré sous pression réduite. Après purification par chromatographie colonne sur gel de silice phase inverse C-18 en éluant avec un mélange acétonitrile/H₂O/0.1%TFA, on obtient

5 23.7mg d'un lyophilisat.

MH+ : 285

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.28 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J_A* = 8.4 Hz, *J_B* = 1.9 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H)

10

Exemple 3 : (composé n° 53)

Acide 5-[4-(difluorométhyl)-3-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-2-fluorobenzoïque

15

4-(difluorométhyl)-3-phényl-1*H*-indazol-6-ol

A 2.1g (12.7 mmoles) de 4,4-difluoro-3-oxobutanoate d'éthyle dans 16ml d'un mélange 1/1 de AcOH/H₂O sont ajoutés 2g (12.5 mmoles) de 3-phényl-1*H*-pyrazol-5-amine. Le milieu réactionnel est chauffé à 90°C pendant 18 heures. Le milieu est refroidi et le précipité obtenu est filtré, lavé avec une solution aqueuse à 20%

20 d'acide acétique puis séché sous pression réduite. On obtient 2.5g d'un solide.

MH+ : 262

6-bromo-4-(difluorométhyl)-3-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

A 1g (3.8 mmoles) de 4-(difluorométhyl)-3-phényl-1*H*-indazol-6-ol dans

25 20ml de toluène sont ajoutés 3.1g (10.8 mmoles) de POBr₃. Le milieu réactionnel est chauffé à 90°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange hexane/Acétate d'éthyle 4/1. On obtient 620 mg d'un solide.

MH+=324

30

Acide 5-[4-(difluorométhyl)-3-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-2-fluorobenzoïque

A 78mg (0.24 mmole) de 6-bromo-4-(difluorométhyl)-3-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine dans 4ml d'un mélange 4/1 THF/eau sont ajoutés 92mg (0.43 mmole)

35 d'acide [3-(éthoxycarbonyl)-4-fluorophényl]boronique, 35mg (0.03 mmole) de tétrakis

de triphénylphosphine palladium, et 261mg (0.8 mmole) de carbonate de césium sous atmosphère inerte d'argon. Le milieu réactionnel est chauffé à 150 °C, 60 minutes sous micro-ondes. La phase organique est décantée, diluée avec du THF, lavée avec une

5 Après purification par chromatographie colonne sur gel de silice phase inverse C-18 en éluant avec un mélange acétonitrile/H₂O/0.1%TFA, on obtient 12.3mg d'un lyophilisat.

MH+=384

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆)

10 δ 14.31 (s, 1 H), 8.76 (dd, $J_A = 7.2$ Hz, $J_B = 2.3$ Hz, 1 H), 8.47 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.67 (d, $J_A = 7.9$ Hz, 2 H), 7.51 (m, 4 H), 7.33 (t, $J_A = 54.6$ Hz, 1 H)

Exemple 4 : (composé n° 56)

15 **Acide 2-fluoro-5-[3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzoïque**

3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-ol

A 2.1g (11.4 mmoles) de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoate d'éthyle dans 16ml d'un mélange 1/1 de AcOH/H₂O sont ajoutés 2g (12.5 mmoles) de 3-phényl-1H-pyrazol-5-amine. Le milieu réactionnel est chauffé à 90°C pendant 18 heures. Le milieu est refroidi et le précipité obtenu est filtré, lavé avec une solution aqueuse à 20% d'acide acétique puis séché sous pression réduite. On obtient 2.5g d'un solide.

MH+ : 280

25 **6-bromo-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine**

A 1g (3.8 mmoles) de 3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-ol dans 20ml de toluène sont ajoutés 3.1g (10.8 mmoles) de POBr₃. Le milieu réactionnel est chauffé à 90°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite puis purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant

30 avec un mélange hexane/Acétate d'éthyle 4/1. On obtient 338 mg d'un solide.

MH+=306

Acide 2-fluoro-5-[3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzoïque

35 A 103mg (0.33 mmole) de 6-bromo-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-

pyrazolo[3,4-*b*]pyridine dans 4ml d'un mélange 4/1 THF/eau sont ajoutés 187mg (0.88 mmole) d'acide [3-(éthoxycarbonyl)-4-fluorophényl]boronique, 41mg (0.035 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium, et 293mg (0.9 mmole) de carbonate de césium sous atmosphère inerte d'argon. Le milieu réactionnel est chauffé à 150 °C, 60 minutes sous micro-ondes. La phase organique est décantée, diluée avec du THF, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice phase inverse C-18 en éluant avec un mélange acétonitrile/H₂O/0.1%TFA. Le solide obtenu est repris dans un mélange DMF/NaOH (1N) 1/1 et agité 1 heure à température ambiante. Après purification par chromatographie colonne sur gel de silice phase inverse C-18 en éluant avec un mélange acétonitrile/H₂O/0.1%TFA, on obtient 34mg d'un lyophilisat.

MH+=402

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆)

δ 14.51 (s, 1 H), 13.51 (s (broad), 1 H), 8.80 (dd, $J_A = 7.1$ Hz, $J_B = 2.4$ Hz, 1 H), 8.51 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.51 (m, 6 H)

Exemple 5 : (composé n° 61)

***N,N*-diméthyl-4-[3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]aniline**

6-bromo-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

A 10g (29 mmoles) de 6-bromo-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, dans 100ml de DMF anhydre, sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés 7.3g (43.8 mmoles) de [2-(chlorométhoxy)éthyl](triméthyl)silane, 6.11ml (43.8 mmoles) de triéthylamine, à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 2 heures puis hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. L'huile incolore obtenue est purifiée par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/Acétate d'éthyle. On obtient 13.3g d'une huile incolore.

MH+=472

***N,N*-diméthyl-4-[3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]aniline**

A 0.4g (0.85 mmole) de 6-bromo-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine dans 4ml d'un mélange 1/1
 5 DME/H₂O sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 0,168g (1.02 mmoles) d'acide [4-(diméthylamino)phényl]boronique, 0.63g (2.54 mmoles) de phosphate de potassium dihydrate, 19.6mg (0.02 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 150 °C, 15 minutes sous micro-ondes. Le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée
 10 sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange Heptane/dichlorométhane. On obtient 380mg d'un solide jaune.

MH+ : 513

Point de fusion : 98°C

15

***N,N*-diméthyl-4-[3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]aniline**

A 0.38g (0.74 mmole) de *N,N*-diméthyl-4-[3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]aniline sont ajoutés 3.56 ml
 20 (3.56 mmoles) d'une solution 1N de TBAF dans le THF à température ambiante sous atmosphère inerte. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux 8 heures puis 1ml d'une solution 1N dans le THF de TBAF sont rajoutés et le chauffage poursuivi 8 heures. Cette étape est réitéré 3 fois puis le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange H₂O/Méthanol.
 25 Le précipité obtenu est filtré, rincé à l'eau et séché à 50°C sous pression réduite 18 heures. On obtient 260mg d'un solide jaune.

MH+ : 383

Point de fusion : 227°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.16 (br. s., 1 H) 8.14 (d, J=9.1 Hz, 2 H) 7.96
 30 (s, 1 H) 7.44 - 7.54 (m, 5 H) 6.85 (d, J=9.1 Hz, 2 H) 3.03 (s, 6 H)

Exemple 6 : (composé n° 57)

2-amino-5-[1-méthyl-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]benzonnitrile

35

6-bromo-1-méthyl-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

A 10g (29 mmoles) de 6-bromo-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine, dans 200ml de DMF anhydre, sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés 2.18ml (35 mmoles) d'iodure de méthyle, 4.8g (35.08 mmoles) de carbonate de potassium, à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 2 heures puis hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. L'huile incolore obtenue est purifiée par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/dichlorométhane. On obtient 7.03g d'une huile incolore.

MH+=356

2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile

A 3g (19.7 mmoles) de 2-amino-5-chlorobenzonitrile dans 95ml de dioxane sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 6g (23.6 mmoles) de 4,4,4',4',5,5,5'-octaméthyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane, 2.4g (29.5 mmoles) d'acétate de sodium, 540mg (0.59 mmole) de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium, 386mg (1.38 mmoles) de tricyclohexyl phosphine. Le milieu réactionnel est chauffé à 90 °C 30 heures puis est hydrolysé à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris à l'éther de pétrole. Le précipité obtenu est filtré puis séché sous pression réduite à 50°C 18 heures. On obtient 2.81g d'un solide blanc.

MH+ : 245

2-amino-5-[1-méthyl-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzonitrile

A 250mg (0.7 mmole) de 6-bromo-1-méthyl-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 4ml de DMF sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 0,205g (0.84 mmole) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile, 0.556g (2.11 mmoles) de phosphate de potassium dihydrate, 16mg (0.01 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 150 °C, 15 minutes sous micro-ondes. Le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange

heptane/dichlorométhane. On obtient 170mg d'un solide blanc.

MH+ : 394

Point de fusion : 269°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.50 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.36 (dd, J=8.9, 2.2 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 5 H) 6.96 (d, J=8.9 Hz, 1 H) 6.65 (s, 2 H) 4.20 (s, 3 H)

Exemple 7 : (composé n° 108)

10 **2-amino-5-[2-méthyl-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzotrile**

6-bromo-2-méthyl-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

A 10g (29 mmoles) de 6-bromo-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine, dans 200ml de DMF anhydre, sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés 2.18ml (35 mmoles) d'iodure de méthyle, 4.8g (35.08 mmoles) de carbonate de potassium, à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 2 heures puis hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. L'huile incolore obtenue est purifiée par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/dichlorométhane. On obtient 2.11g d'une huile incolore.

MH+=356

25 **2-amino-5-[2-méthyl-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzotrile**

A 200mg (0.56 mmole) de 6-bromo-2-méthyl-3-phényl-4-(trifluorométhyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 3ml d'un mélange 1/1 DME/H₂O sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 0,164g (0.67 mmole) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzotrile, 0.418g (1.68 mmoles) de phosphate de potassium dihydrate, 13mg (0.01 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 150 °C, 15 minutes sous micro-ondes. Le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis agitée 2 heures en présence de gel de silice mercaptopropyl. Après filtration, elle est concentrée sous pression réduite. Le résidu

obtenu est repris dans du méthanol. Le précipité obtenu est filtré puis séché sous pression réduite à 50°C 18 heures. On obtient 196mg d'un solide jaune.

MH+ : 394

Point de fusion : 295°C

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.39 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.29 (dd, J=8.9, 2.2 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.46 - 7.65 (m, 5 H) 6.94 (d, J=8.9 Hz, 1 H) 6.59 (s, 2 H) 3.92 (s, 3 H)

Exemple 8 : (composé n° 88)

- 10 **2-amino-5-[1-méthyl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzotrile**

6-chloro-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

- 5g (24.6 mmoles) de 4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-ol
15 est dissous dans 50ml de POCl₃ sous atmosphère inerte d'azote. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 5 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée
20 sous pression réduite. On obtient 5g d'un solide beige.

MH+ : 222

Point de fusion : 112°C

6-chloro-1-méthyl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

- 25 A 2g (9 mmoles) de 6-chloro-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine, dans 30ml de DMF anhydre, sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés 0.67ml (10.8 mmoles) d'iodure de méthyle, 3.5g (10.83 mmoles) de carbonate de césium, à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 20 heures puis hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est
30 lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. L'huile incolore obtenue est purifiée par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/dichlorométhane. On obtient 1.42g d'un solide blanc.

MH+=236

Point de fusion : 123°C

2-amino-5-[1-méthyl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzotrile

A 200mg (0.85 mmole) de 6-chloro-1-méthyl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 3ml d'un mélange 1/1 DME/H₂O sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 0,248g (1.02 mmoles) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzotrile, 0.632g (2.55 mmoles) de phosphate de potassium dihydrate, 19.6mg (0.02 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 150 °C, 15 minutes sous micro-ondes. Le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans du THF. La solution obtenue est agitée 2 heures en présence de gel de silice mercaptopropyl (Sigma-Aldrich). Après filtration, le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans du méthanol. Le précipité obtenu est filtré puis séché sous pression réduite à 50°C 18 heures. On obtient 216mg d'un solide jaune.

MH+ : 318

Point de fusion : 276°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.49 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.34 (dd, J=8.9, 2.2 Hz, 1 H) 8.21 - 8.23 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 6.94 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 6.64 (s, 2 H) 4.16 (s, 3 H)

Exemple 9 : (composé n° 114)

2-amino-5-[2-méthyl-4-(trifluorométhyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzotrile

25

6-chloro-2-méthyl-4-(trifluorométhyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

A 2g (9 mmoles) de 6-chloro-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine, dans 30ml de DMF anhydre, sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés 0.67ml (10.8 mmoles) d'iodure de méthyle, 3.5g (10.83 mmoles) de carbonate de césium, à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 20 heures puis hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. L'huile incolore obtenue est purifiée par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/dichlorométhane. On obtient 0.425g d'un solide jaune.

35

MH+=236

Point de fusion : 124°C

2-amino-5-[2-méthyl-4-(trifluorométhyl)-2H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]benzotrile

5 A 425mg (1.8 mmole) de 6-chloro-2-méthyl-4-(trifluorométhyl)-2H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine dans 10ml d'un mélange 1/1 DME/H₂O sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 0,528g (2.16 mmoles) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzotrile, 1.34g (5.41 mmoles) de phosphate de potassium dihydrate, 42mg (0.04 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à
10 150 °C, 15 minutes sous micro-ondes. Le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/dichlorométhane. Le solide obtenu est repris dans un mélange dichlorométhane/pentane. Le précipité
15 obtenu est filtré puis séché sous pression réduite à 50°C 18 heures. On obtient 267mg d'un solide jaune.

MH+ : 318

Point de fusion : 249°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.62 (s, 1 H) 8.39 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.27 (dd, J=8.9, 2.2 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 6.93 (d, J=8.9 Hz, 1 H) 6.58 (s, 2 H) 4.24 (s, 3 H)
20

Exemple 10 : (composé n° 72)

2-amino-5-[4-(difluorométhyl)-1-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]benzotrile
25

6-chloro-4-(difluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

A 5g (60.2 mmoles) de 3-aminopyrazole dans un mélange acide acétique/H₂O sont ajoutés 10g (60.2 mmoles) de 4,4-difluoro-3-oxobutanoate d'éthyle. Le milieu
30 réactionnel est chauffé à 85°C pendant 8 heures. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient 7.2g d'un solide qui est repris dans 28.7g (187.1 mmoles) de POCl₃. Le milieu réactionnel est chauffé à 85°C pendant 4 heures puis concentré sous pression réduite. Après purification par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec
35 un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane on obtient 2.56g d'un solide blanc.

MH+ : 204

6-chloro-4-(difluorométhyl)-1-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

A 1g (4.91 mmoles) de 6-chloro-4-(difluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
5 dans 20ml de DMF anhydre, sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés 0.37ml (5.89
mmoles) d'iodure de méthyle, 0.814g (5.89 mmoles) de carbonate de potassium, à
température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 20 heures puis hydrolysé à l'eau.
La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est
lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite.
10 L'huile incolore obtenue est purifiée par chromatographie colonne sur gel de silice en
éluant avec un mélange heptane/dichlorométhane. On obtient 0.715g d'un solide blanc.

MH+=218

Point de fusion : 105°C

15 **2-amino-5-[4-(difluorométhyl)-1-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-
yl]benzonitrile**

A 200mg (0.92 mmole) de 6-chloro-4-(difluorométhyl)-1-méthyl-1H-
pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 4ml d'un mélange 1/1 DME/H₂O sous atmosphère inerte
d'argon, sont ajoutés 0,269g (1.10 mmoles) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-
20 dioxaborolan-2-yl)benzonitrile, 0.684g (2.76 mmoles) de phosphate de potassium
dihydrate, 21mg (0.02 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium. Le milieu
réactionnel est chauffé à 150 °C, 15 minutes sous micro-ondes. Le milieu réactionnel
est hydrolysé à l'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée
sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est
25 repris dans du THF. La solution obtenue est agitée 2 heures en présence de gel de
silice mercaptopropyl (Sigma-Aldrich). Après filtration, le milieu est concentré sous
pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans du méthanol. Le précipité obtenu est
filtré puis séché sous pression réduite à 50°C 18 heures. On obtient 134mg d'un solide
beige.

30 MH+ : 300

Point de fusion : 251°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.36 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.28 (dd, J=8.9, 2.2 Hz, 1 H)
8.16 (t, J=1.1 Hz, 1 H) 7.97 (t, J=1.3 Hz, 1 H) 7.38 (t, J=54.6 Hz, 1 H) 6.94 (d, J=8.9
Hz, 1 H) 6.60 (s, 2 H) 4.13 (s, 3 H)

35

Exemple 11 : (composé n° 106)**2-amino-5-[4-(difluorométhyl)-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzotrile**

5

6-chloro-4-(difluorométhyl)-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

A 1g (4.91 mmoles) de 6-chloro-4-(difluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 20ml de DMF anhydre, sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés 0.37ml (5.89 mmoles) d'iodure de méthyle, 0.814g (5.89 mmoles) de carbonate de potassium, à 10 température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 20 heures puis hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. L'huile incolore obtenue est purifiée par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/dichlorométhane. On obtient 0.145g d'un solide blanc.

15

MH+=218

Point de fusion : 152°C

2-amino-5-[4-(difluorométhyl)-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzotrile

20

A 145mg (0.67 mmole) de 6-chloro-4-(difluorométhyl)-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 3ml d'un mélange 1/1 DME/H₂O sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 0,195g (0.8 mmole) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzotrile, 0.469g (2 mmoles) de phosphate de potassium dihydrate, 15mg (0.01 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium. Le milieu 25 réactionnel est chauffé à 150 °C, 15 minutes sous micro-ondes. Le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans du THF. La solution obtenue est agitée 2 heures en présence de gel de silice mercaptopropyl. Après filtration, le milieu est concentré sous pression réduite. Le 30 résidu obtenu est repris dans du dichlorométhane. Le précipité obtenu est filtré puis séché sous pression réduite à 50°C 18 heures. Le solide obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/acétone. On obtient 0.015g d'un solide jaune.

35

MH+ : 300

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.51 (s, 1 H) 8.26 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.22 (dd,

J=8.9, 2.2 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.28 (t, J=54.9 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=8.9 Hz, 1 H) 6.55 (s, 2 H) 4.22 (s, 3 H)

5 **Exemple 12 : (composé n° 75)**

2-amino-5-[4-(difluorométhyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]benzonnitrile

6-chloro-4-(difluorométhyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

10 A 10g (49.12 mmoles) de 6-chloro-4-(difluorométhyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine dans 200ml de dichlorométhane anhydre, sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés 5.38ml (58.95 mmoles) de 3,4-dihydro-2*H*-pyran, 0.934g (4.91 mmoles) d'APTS, à 0°C. Le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante puis hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique obtenue est
15 lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans un mélange dichlorométhane/pentane. Le précipité obtenu est filtré, rincé au pentane puis séché sous pression réduite à 50°C pendant 18 heures. On obtient 3.3g d'une poudre beige après recristallisation dans le dichlorométhane.

20 MH+=288

Point de fusion : 93°C

2-amino-5-[4-(difluorométhyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]benzonnitrile

25 A 700mg (2.43 mmoles) de 6-chloro-4-(difluorométhyl)-1-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine dans 12ml d'un mélange 1/1 DME/H₂O sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 0,831g (3.41 mmoles) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonnitrile, 1.81g (7.30 mmoles) de phosphate de potassium dihydrate, 53mg (0.05 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium.
30 Le milieu réactionnel est chauffé à 150 °C, 15 minutes sous micro-ondes. Le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/acétone. Le résidu obtenu est repris dans un mélange
35 dichlorométhane/heptane. Le précipité obtenu est filtré puis séché sous pression

réduite à 50°C 18 heures. Le solide obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/acétone. On obtient 0.6g d'un solide blanc.

MH+ : 370

5 Point de fusion : 192°C

2-amino-5-[4-(difluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzotrile

A 339mg (0.92 mmole) de 2-amino-5-[4-(difluorométhyl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzotrile dans 4ml de méthanol sont ajoutés 0.34ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxane à température ambiante sous atmosphère inerte d'azote. Le milieu réactionnel est agité 4 heures puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le précipité obtenu est filtré, rincé à l'eau puis séché sous pression réduite à 50°C pendant 18 heures. On obtient 196mg d'une poudre jaune.

15 MH+ : 286

Point de fusion : 263°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.90 (br. s., 1 H) 8.27 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.16 - 8.22 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 7.37 (t, J=54.7 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 6.58 (s, 2 H)

20

Exemple 13 : (composé n° 83)

2-amino-5-[4-(difluorométhyl)-1-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzotrile

25 **6-chloro-4-(difluorométhyl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine**

A 10g (49.12 mmoles) de 6-chloro-4-(difluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 200ml de dichloroéthane, sont ajoutés 12.1g (54.03 mmoles) de N-iodosuccinimide à température ambiante sous atmosphère inerte d'azote. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux 9 heures puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris dans un minimum de dichlorométhane, filtré puis séché sous pression réduite à 50°C pendant 18 heures. On obtient 12.63g d'un solide beige.

35 MH+ : 330

Point de fusion : 175°C

2-[6-chloro-4-(difluorométhyl)-3-iodo-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-1-yl]-*N,N*-diméthyléthanamine

5 A 2g (6.07 mmoles) de 6-chloro-4-(difluorométhyl)-3-iodo-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine dans 30ml de DMF anhydre, sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés 1g (7.28 mmoles) du chlorhydrate de la 2-chloro-*N,N*-diméthyléthanamine, 4.74g (14.57 mmoles) de carbonate de césium, à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 6 heures puis 0.5g du chlorhydrate de la 2-chloro-*N,N*-diméthyléthanamine et
10 2.4g de carbonate de césium sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 18 heures à température ambiante puis hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. L'huile brune obtenue est purifiée par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange
15 dichlorométhane/méthanol. On obtient 1.51g d'un solide beige.

MH+=401

2-[6-chloro-4-(difluorométhyl)-3-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-1-yl]-*N,N*-diméthyléthanamine

20 A 200mg (0.5 mmole) de 2-[6-chloro-4-(difluorométhyl)-3-iodo-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-1-yl]-*N,N*-diméthyléthanamine dans 3ml d'un mélange 1/1 DME/H₂O sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 0,06g (0.5 mmole) de l'acide phényl boronique, 0.371g (1.5 mmoles) de phosphate de potassium dihydrate, 11mg (0.01 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à
25 90 °C, en tube scellé pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange
dichlorométhane/méthanol. On obtient 0.07g d'une huile jaune.

30 MH+ : 351

2-amino-5-{4-(difluorométhyl)-1-[2-(diméthylamino)éthyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl}benzotrile

35 A 213mg (0.61 mmole) de 2-[6-chloro-4-(difluorométhyl)-3-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-1-yl]-*N,N*-diméthyléthanamine dans 3ml d'un mélange 1/1

DME/H₂O sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 0,178g (0.73 mmoles) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonnitrile, 0.452g (1.82 mmoles) de phosphate de potassium dihydrate, 14mg (0.01 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 150 °C, 15 minutes
 5 sous micro-ondes. Le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. Le résidu obtenu est repris dans un mélange dichlorométhane/pentane. Le précipité
 10 obtenu est filtré puis séché sous pression réduite à 50°C 18 heures. On obtient 0.161g d'un solide blanc.

MH+ : 433

Point de fusion : 163°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.40 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.30 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1 H)
 15 7.96 (s, 1 H) 7.65 (dd, J=7.7, 1.7 Hz, 2 H) 7.46 - 7.55 (m, 3 H) 7.28 (t, J=54.6Hz, 1 H)
 6.96 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 6.62 (s, 2 H) 4.69 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 2.85 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 2.21 (s, 6 H)

20 **Exemple 14 : (composé n° 93)**

1-méthyl-6-[3-(morpholin-4-ylméthyl)phényl]-3-(pyridin-3-yl)-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

6-chloro-3-iodo-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

25 A 3g (13.54 mmoles) de 6-chloro-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 50ml de dichloroéthane, sont ajoutés 3.35g (14.89 mmoles) de N-iodosuccinimide à température ambiante sous atmosphère inerte d'azote. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux 9 heures puis 600mg de N-iodosuccinimide sont ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux 9 heures puis est hydrolysé avec
 30 une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris dans un minimum de dichlorométhane, filtré puis séché sous pression réduite à 50°C pendant 18 heures. On obtient 3.8g d'un solide beige.

35 MH+ : 347

Point de fusion : 204°C

6-chloro-3-iodo-1-méthyl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

A 3.8g (10.94 mmoles) de 6-chloro-3-iodo-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 40ml de DMF anhydre, sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés 0.82ml (13.12 mmoles) d'iodure de méthyle, 4.27g (13.12 mmoles) de carbonate de césium, à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 6 heures puis hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/dichlorométhane. On obtient 2.94g d'un solide beige.

MH+=362

6-chloro-1-méthyl-3-(pyridin-3-yl)-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

A 1.2g (3.32 mmole) de 6-chloro-3-iodo-1-méthyl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 16ml d'un mélange 1/1 DME/H₂O sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 0,490g (3.98 mmoles) de l'acide 3-pyridinyl boronique, 2.47g (9.96 mmoles) de phosphate de potassium dihydrate, 77mg (0.07 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 90 °C, en tube scellé pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. Le résidu obtenu est repris dans un mélange dichlorométhane/pentane. Le précipité obtenu est filtré puis séché sous pression réduite à 50°C 18 heures. On obtient 0.298g d'un solide marron.

MH+ : 313

Point de fusion : 147°C

1-méthyl-6-[3-(morpholin-4-ylméthyl)phényl]-3-(pyridin-3-yl)-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

A 149mg (0.48 mmole) de 6-chloro-1-méthyl-3-(pyridin-3-yl)-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 4.8ml d'un mélange 1/1 DME/H₂O sous atmosphère

inerte d'argon, sont ajoutés 0,173g (0.57 mmoles) de 4-[3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl]morpholine, 0.355g (1.43 mmoles) de phosphate de potassium dihydrate, 11mg (0.01 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 150 °C, 15 minutes sous micro-ondes. Le milieu
 5 réactionnel est hydrolysé à l'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. Après recristallisation dans le diisopropyléther, on obtient 0.106g d'un solide blanc.

10 MH+ : 454

Point de fusion : 155°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.68 - 8.74 (m, 2 H) 8.22 - 8.29 (m, 2 H) 8.19 (s, 1 H) 7.96 (dt, J=7.9 Hz, 1.7Hz, 1 H) 7.50 - 7.61 (m, 3 H) 4.28 (s, 3 H) 3.55 - 3.69 (m, 6 H) 2.43 (m, 4 H)

15

Exemple 15 : (composé n° 91)

2-amino-5-[4-(difluorométhyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzotrile

20

6-chloro-4-(difluorométhyl)-3-iodo-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

A 11.3g (34.45 mmoles) de 6-chloro-4-(difluorométhyl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 150ml de dichlorométhane anhydre, sous atmosphère inerte d'azote
 25 sont ajoutés 3.77ml (41.34 mmoles) de dihydropyran, 0.655g (3.44 mmoles) d'APTS, à 0°C. Le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante puis hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans un mélange dichlorométhane/pentane. Le
 30 précipité obtenu est filtré, rincé au pentane puis séché sous pression réduite à 50°C pendant 18 heures. On obtient 11.93g d'une poudre beige.

MH+=413

Point de fusion : 157°C

35 **6-chloro-4-(difluorométhyl)-3-(pyridin-3-yl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-**

1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

A 0.8g (1.93 mmole) de 6-chloro-4-(difluorométhyl)-3-iodo-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 10ml d'un mélange 1/1 DME/H₂O sous atmosphère inerte d'argon, on ajoute 0,237g (1.93 mmoles) de l'acide 3-pyridinyl boronique, 1.44g (9.96 mmoles) de phosphate de potassium dihydrate, 45mg (0.04 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 90 °C, en tube scellé pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. Le résidu obtenu est repris dans un mélange dichlorométhane/pentane. Le précipité obtenu est filtré puis séché sous pression réduite à 50°C 18 heures. On obtient 0.517g d'un solide jaune.

MH+ : 365

15

2-amino-5-[4-(difluorométhyl)-3-(pyridin-3-yl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzotrile

A 200mg (0.55 mmole) de 6-chloro-4-(difluorométhyl)-3-(pyridin-3-yl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine dans 4.ml d'un mélange 1/1 DME/H₂O sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 0,160g (0.66 mmoles) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzotrile, 0.408g (1.64 mmoles) de phosphate de potassium dihydrate, 13mg (0.01 mmole) de tétrakis de triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 150 °C, 15 minutes sous micro-ondes. Le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. Le résidu obtenu est repris dans un mélange dichlorométhane/pentane. Le précipité obtenu est filtré puis séché sous pression réduite à 50°C 18 heures. On obtient 0.204g d'un solide jaune.

MH+ : 447

Point de fusion : 140°C

2-amino-5-[4-(difluorométhyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzotrile

35

A 204mg (0.46 mmole) de 22-amino-5-[4-(difluorométhyl)-3-(pyridin-3-yl)-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]benzonnitrile dans 5ml d'un mélange 8/2 dioxane/acétone sont ajoutés 0.57ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxane à température ambiante sous atmosphère inerte
 5 d'azote. Le milieu réactionnel est agité 24 heures puis du méthanol et 0.6ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxane sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 24 heures puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le précipité obtenu est filtré, rincé à l'eau puis séché sous pression réduite à 50°C pendant 18 heures. On obtient 131mg d'une
 10 poudre jaune.

MH+ : 363

Point de fusion : 296°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.26 (br. s., 1 H) 8.82 (d, J=1.6 Hz, 1 H) 8.68 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 8.24 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1 H) 8.05 (dt, J=7.9, 1.8 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.54 (dd, J=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 7.28 (t, J=54.7 Hz, 1 H)
 15 6.95 (d, J=8.9 Hz, 1 H) 6.62 (s, 2 H)

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques
 20 de quelques exemples de composés selon l'invention. Dans ce tableau :
 - Me et Et représentent respectivement des groupes méthyle et éthyle ;
 - Ph représente un groupe phényle.
 - « PF » représente le point de fusion du composé, exprimé en degrés Celsius ;
 - « M+H⁺ » représente la masse du composé, obtenue par LC-MS (Liquid
 25 Chromatography - Mass Spectroscopy). La méthode analytique de chromatographie liquide haute performance utilisée est détaillée ci-dessous:

Colonne : Kromasil, 50x2,1 mm, 3,5 μm

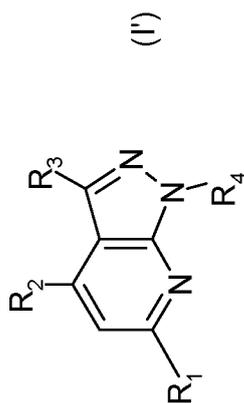
Solvant A : H₂O/ACN/TFA (1000/30/0.5); solvant B : ACN/TFA (1000/0.5); débit = 0,5 mL/mn

30 Gradient : 100/0 (0 min) to 0/100 (12 min) to 0/100 (15 min)

Détection : 220 nM

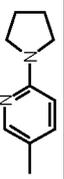
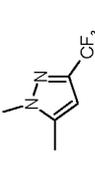
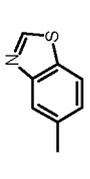
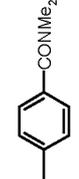
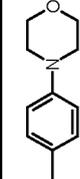
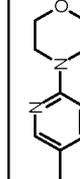
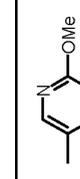
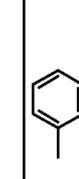
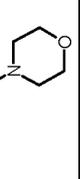
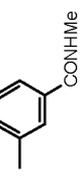
Ionisation : ESI+

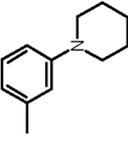
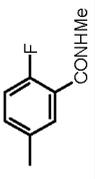
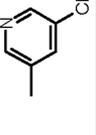
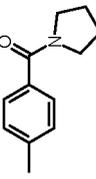
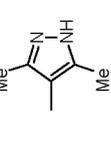
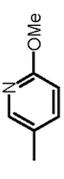
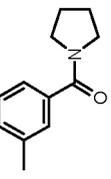
- dans la colonne « sel », « / » représente un composé sous forme de base libre, alors que « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate et TFA représente un
 35 composé sous forme de sel d'acide trifluoroacétique.

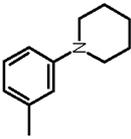
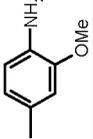
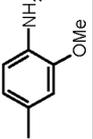
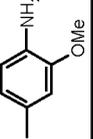
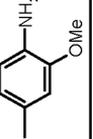
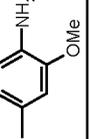
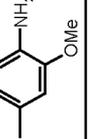
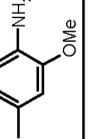
Tableau

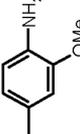
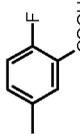
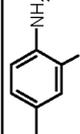
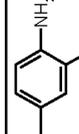
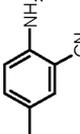
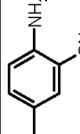
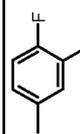
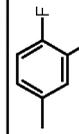
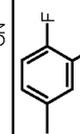
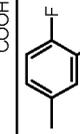
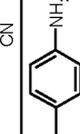
N°	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sel	PF (°C)	M+H ⁺
1	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
2	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
3	CF ₃	Ph		Me	/	/	407
4	CF ₃	Ph		Me	/	/	447
5	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
6	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
7	CF ₃	Ph		Me	/	/	384

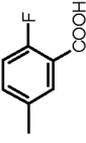
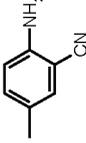
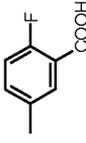
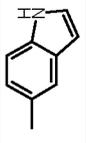
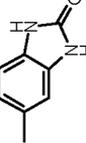
8	CF ₃	Ph		Me	/	/	/	429
9	CF ₃	Ph		Me	/	/	/	397
10	CF ₃	Ph		Me	/	/	/	448
11	CF ₃	Ph		Me	/	/	/	453
12	CF ₃	Ph		Me	/	/	/	380
13	CF ₃	Ph		Me	/	/	/	398
14	CF ₃	Ph		Me	/	/	/	425
15	CF ₃	Ph		Me	/	/	/	425
16	CF ₃	Ph		Me	/	/	/	440
17	CF ₃	Ph		Me	/	/	/	385

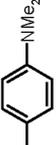
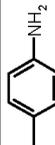
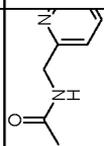
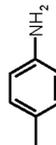
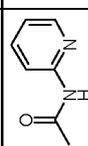
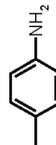
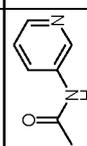
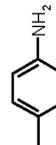
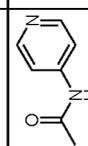
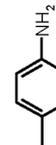
18	CF ₃	Ph		Me	/	/	424
19	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
20	CF ₃	Ph		Me	/	/	411
21	CF ₃	Ph		H	HCl	/	411
22	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
23	CF ₃	Ph		H	HCl	/	426
24	CF ₃	Ph		H	HCl	/	371
25	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
26	CF ₃	Ph		H	HCl	/	397
27	CF ₃	Ph		H	HCl	/	433

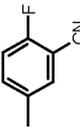
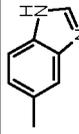
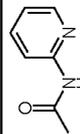
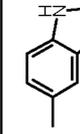
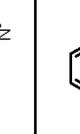
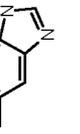
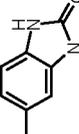
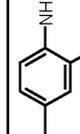
28	CF ₃	Ph		H	HCl	/	423
29	CF ₃	Ph		H	HCl	/	415
30	CF ₃	Ph		H	HCl	/	366
31	CHF ₂	Ph		H	HCl	248	455
32	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	362
33	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	376
34	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	348
35	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	389
36	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	455

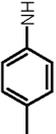
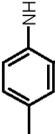
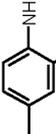
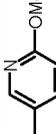
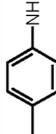
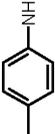
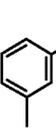
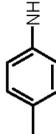
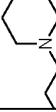
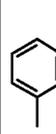
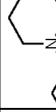
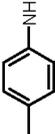
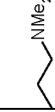
37	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	441
38 Ex 2	COOH	H		H	/	/	285
39	CONHMe	Ph		H	TFA	/	458
40	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	474
41	CONHMe	H		H	TFA	/	412
42	CONH ₂	H		H	TFA	/	398
43	COOH	Ph		H	/	/	361
44	COOH	Ph		Me	/	/	375

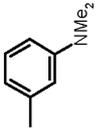
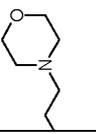
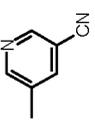
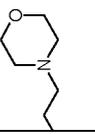
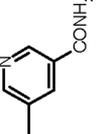
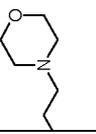
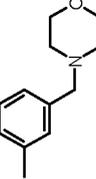
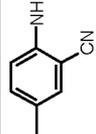
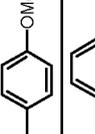
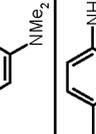
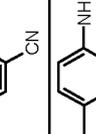
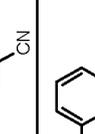
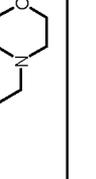
45	COOH	H		Me	/	/	299
46 Ex 1	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	377
47	CONH ₂	Ph		H	/	/	374
48	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	355
49	CONH ₂			H	/	/	361
50	COOH	cPr		H	/	/	320
51	CONH ₂	H		H	/	/	301
52	CONH ₂	Ph		H	/	/	358
53 Ex 3	CHF ₂	Ph		H	/	/	384
54	CF ₃	Ph		H	/	/	383
55	CHF ₂	Ph		H	HCl	282	362

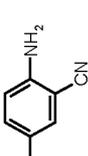
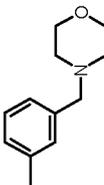
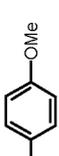
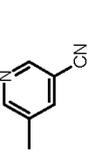
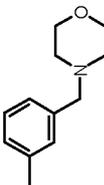
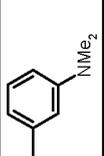
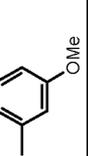
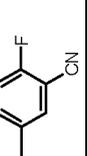
56 Ex 4	CF ₃	Ph		H	/	/	402
57 Ex 6	CF ₃	Ph		Me	/	269	394
58	CF ₃	Ph		Me	/	/	416
59	CF ₃	Ph		H	/	/	379
60	CF ₃	Ph		H	/	380	396

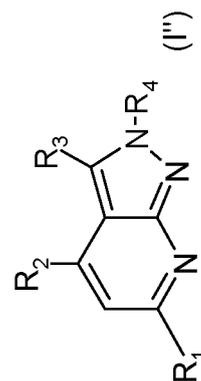
61 Ex 5	CF ₃	Ph		H	/	227	383
62	CONHPh	H		H	HCl	/	355
63		H		H	HCl	/	370
64		H		H	HCl	/	356
65		H		H	HCl	/	356
66		H		H	HCl	/	356

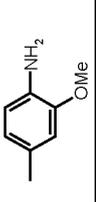
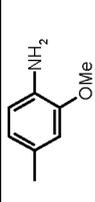
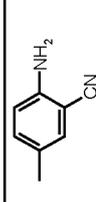
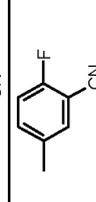
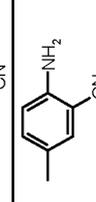
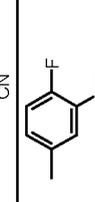
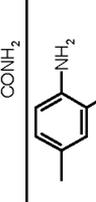
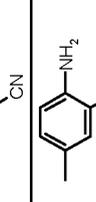
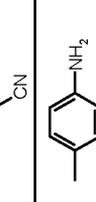
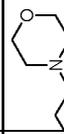
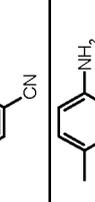
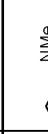
67	CHF ₂	4-Py		Me	/	/	380
68	CONHPh	H		H	HCl	/	355
69		H		H	HCl	/	356
70		H		H	HCl	/	370
71	CONHPh	H		H	/	/	371
72 Ex 10	CHF ₂	H		Me	/	251	300
73	CHF ₂	H		Me	/	162	285

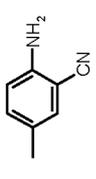
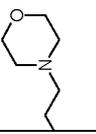
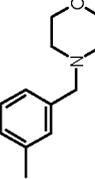
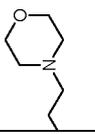
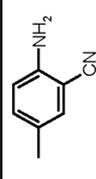
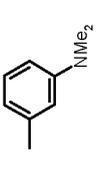
74	CHF ₂	H		Me	/	149	275
75 Ex 12	CHF ₂	H		H	/	263	286
76	CF ₃	Ph			/	183	451
77	CF ₃	Ph		Me	/	250	410
78	CHF ₂	Ph		Me	/	246	376
79	CHF ₂	Ph		Me	/	176	351
80	CHF ₂	Ph		Me	/	154	379
81	CF ₃	Ph			/	192	491
82	CF ₃	Ph			HCl	227	494
83 Ex 13	CHF ₂	Ph			/	163	433

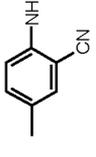
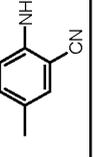
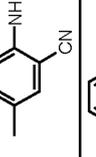
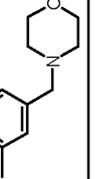
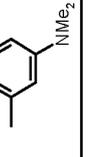
84	CF ₃	H			/	110	420
85	CF ₃	H			/	/	403
86	CF ₃	H			/	238	421
87	CF ₃	H		Me	/	105	377
88 Ex 8	CF ₃	H		Me	/	276	318
89	CF ₃	Ph		Me	/	181	384
90	CF ₃	H		Me	/	91	321
91 Ex 15	CHF ₂	3-py		H	/	296	363
92	CHF ₂	4-py		H	/	325	363
93 Ex 14	CF ₃	3-py		Me	/	155	454

94	CHF ₂	3MeO-Ph		Me	/	233	392
95	CF ₃	H		Pr	HCl	271	405
96	CF ₃	H		Pr	/	72	336
97	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	194	410
98	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	114	483
99	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	138	427
100	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	133	414
101	CONH ₂	3-Py		H	/	/	377



N°	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sel	PF (°C)	M+H ⁺
102	COOH	H		Me	/	/	299
103	CONH ₂	H		Me	TFA	/	412
104	COOH	H		Me	/	/	294
105	CHF ₂	H		Me	/	/	303
106 Ex 11	CHF ₂	H		Me	/	/	300
107	CHF ₂	H		Me	/	/	321
108 Ex7	CF ₃	Ph		Me	/	295	394
109	CF ₃	Ph			/	237	451
110	CF ₃	Ph			/	249	493
111	CHF ₂	H			/	182	357

112	CHF ₂	H			/	242	399
113	CF ₃	H			/	101	476
114 Ex 9	CF ₃	H		Me	/	249	318
115	CF ₃	H		Pr	HCl	181	425

116	CHF ₂	H			/	230	397
117	CHF ₂	H		Pr	/	214	328
118	CF ₃	H		Pr	/	239	346
119	CF ₃	H		Pr	/	288	405
120	CF ₃	H		Pr	/	89	349

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet inhibiteur des récepteurs aux FGFs.

5 **Exemple 16 : Angiogenèse *in vitro* de cellules HUVEC induite par le FGF-2**

Afin de démontrer la capacité des antagonistes aux FGF-Rs de la présente invention à inhiber l'angiogenèse induite au FGF, des expériences d'angiogenèse *in vitro* ont été réalisées avec des cellules endothéliales humaines de type HUVEC stimulées par
10 du FGF-2 ou b-FGF.

Pour ce faire, des matrices composées de matrigel (growth factor reduced matrigel, Becton Dickinson 356230) et de collagène (rat tail collagen type I, becton dickinson 354236) sont déposées à raison de 160µl dans chaque puits de chamberslide (Biocoat Cellware collagen, Type I, 8-well culturesides : Becton dickinson 354630), ou
15 60µl par puits de plaques 96 puits (Biocoat collagenI cellware, Becton Dickinson 354407). La matrice est préparée en mélangeant 1/3 de matrigel, 1mg/ml final de collagène, NaOH 0.1N (0.026x le volume de collagène en µl), PBS 1x, le volume est ensuite ajusté par de l'eau. Les gels sont maintenus pendant 1 heure à 37 °C pour permettre leur polymérisation. Ensuite, les cellules endothéliales veineuses humaines
20 (HUVEC réf : C-12200 – Promocell) ont étéensemencées à $15 \cdot 10^3$ ou $6 \cdot 10^3$ cellules/puits dans 400 ou 120 µl (pour les plaques 8 ou 96 puits respectivement) de milieu EBM (Clonetics C3121) + 2 % FBS + hEGF 10µg/ml. Elles sont stimulées avec 1 ou 3 ng/ml de FGF-2 (R&D system, 133-FB-025 ; Invitrogen, PHG0026) pendant 24h à 37 °C en présence de 5 % de CO₂. Après 24 heures, la longueur du réseau de microtubules
25 formés est mesurée à l'aide d'un système d'analyse d'images assisté par ordinateur (Imagenia Biocom, Courtaboeuf, France) et la longueur totale des pseudo-tubules dans chaque puits est déterminée. La moyenne de la longueur totale du réseau de microcapillaire est calculée en µm pour chaque condition correspondant à la moyenne sur 6 réplicats.

30 La stimulation par du FGF2 permet l'induction de la formation de nouveaux tubules. Un antagoniste aux FGF-Rs est considéré comme actif dans ce test à partir du moment où il est capable d'inhiber partiellement cette angiogenèse à une dose inférieure ou égale à 300nM

35 Exemple de criblage d'antagonistes aux FGF-Rs.

Dans cette expérience, les molécules sont évaluées de 0.03 nM à 300 nM selon les molécules sur une induction de l'angiogenèse de cellules humaines HUVEC par du FGF-2. Les composés N° 38 (exemple 2), 46 (exemple 1), 53 (exemple 3), 56 (exemple 4), 57 (exemple 6), 61 (exemple 5), 75 (exemple 12), 83 (exemple 13), 88 (exemple 8), 91 (exemple 15), 93 (exemple 14), 106 (exemple 11), 108 (exemple 7) et 114 (exemple 9) sont actifs car présentant une activité inhibitrice de la formation des pseudotubules supérieure ou égale à 20 % à une dose inférieure ou égale à 300nM (figure 1).

Exemple 17 : Modèle d'angiogenèse inflammatoire chez la souris

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

Le modèle décrit par Colville-Nash *et al* en 1995 permet d'étudier des agents
15 pharmacologiques susceptibles de moduler l'apparition de l'angiogenèse dans un contexte inflammatoire. Le modèle est développé sur des souris femelles OF1 (Charles River laboratories) d'environ 25g et par groupe de 12. Les animaux sont anesthésiés avec du pentobarbital sodique (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale)) par voie intrapéritonéale. Une poche d'air est créée sur le dos de la souris par injection de 3 ml
20 d'air en sous-cutanée. Après le réveil, les animaux reçoivent un traitement en général par gavage et reçoivent une injection de 0.5 ml d'adjuvant de Freund (Sigma) avec 0.1 % d'huile de croton (Sigma) dans la poche. Sept jours après, les souris sont à nouveau anesthésiés et placées sur une plaque chauffante à 40 °C. Un ml de rouge carmin (Aldrich chemicals, 5 % dans 10 % de gélatine) est injecté à la veine de la queue. Les
25 animaux sont ensuite mis à 4 °C pendant 2-3 heures. Les peaux sont ensuite prélevées et mises à sécher pendant 24 h dans une étuve à 56 °C. Les tissus secs sont pesés et mis dans 1.8 ml de solution de digestion (dithiothreitol 2 mM, Na₂HPO₄ 20mM, EDTA 1 mM, papaïne 12 U/ml) pendant 24 h. Le colorant est alors dissous dans 0.2 ml de NaOH 5M. Les peaux sont centrifugées à 2000rpm pendant 10 mn à température ambiante. Les
30 surnageants sont filtrés sur membranes d'acétate de cellulose 0.2 µm. Les filtrats sont lus dans un spectrophotomètre à 492 nm contre une gamme étalon de rouge carmin. Deux paramètres sont étudiés : le poids sec du granulome et la quantité de colorant après digestion des tissus. Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes (± sem). Les différences entre les groupes sont testées avec une ANOVA suivie d'un test de Dunnet
35 dont le groupe de référence est le groupe « témoin solvant ».

Les antagonistes aux FGF-Rs sont évalués entre 1 et 50 mg/kg en utilisant la méthylcellulose / tween (0,6 % v/v) comme véhicule ou tout autre véhicule permettant la solubilisation du principe actif. Les molécules sont quotidiennement administrées oralement (une ou deux fois par jour) par gavage. Les antagonistes de la présente invention sont considérés comme actifs à partir du moment où ils permettent soit une réduction significative de la masse du granulome par la mesure de la masse de la peau séchée soit une réduction significative du paramètre angiogénique par la mesure de la quantité de colorant rouge carmin dans les peaux des animaux traités.

10 Exemple d'évaluation d'antagonistes aux FGF-Rs dans le modèle d'angiogenèse inflammatoire chez la souris. Le composé n° 46 (exemple 1) à 30mg/kg, après une semaine de traitement quotidien réduit de façon significative le poids du granulome (poids sec de la peau ; figure 2).

15

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

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

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

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

Les FGFs jouent un rôle important dans la croissance et le maintien des cellules de la prostate. Il a été montré à la fois dans des modèles animaux et chez l'homme qu'une altération de la réponse cellulaire à ces facteurs joue un rôle primordial dans la progression du cancer de la prostate. En effet dans ces pathologies on enregistre à la fois une augmentation de la production des a-FGF, b-FGF, FGF-6, FGF-8 etc... par les fibroblastes, les cellules stromales, les cellules basales résiduelles, les cellules endothéliales présentes au niveau de la tumeur et une augmentation de l'expression des récepteurs aux FGFs et des ligands par les cellules tumorales. Ainsi une stimulation paracrine des cellules cancéreuses de la prostate s'opère, et ce processus serait un composant majeur de cette pathologie. Un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs aux FGFs tels que les composés de la présente invention peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Giri D, Ropiquet F., *Clin.Cancer Res.*, (1999), vol. 71, pp5-1063 ; Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, Pins MR, Campbell SC, Bouck NP., *Prostate*, (2001), vol. 305, pp 49-293) (Sahadevan *et al.*, 2007) (Kwabi-Addo *et al.*, 2004).

Plusieurs travaux montrent la présence de FGFs et de leurs récepteurs FGF-Rs à la fois dans les lignées tumorales humaines du sein (notamment MCF7) et dans des biopsies de tumeurs. Ces facteurs seraient responsables dans cette pathologie de l'apparition de phénotype très agressif et induisant une forte métastatisation. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGF-Rs, comme les composés de la

formule I, peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Vercoutter-Edouart A-S, Czeszak X, Crépin M, Lemoine J, Boilly B, Le Bourhis X *et al.*, *Exp.Cell Res.*, (2001), vol. 262, pp59-68) (Schwertfeger, 2009).

- 5 Les mélanomes cancéreux sont des tumeurs qui induisent avec une fréquence importante des métastases et qui sont très résistantes aux différents traitements de chimiothérapie. Les processus d'angiogénèse jouent un rôle prépondérant dans la progression d'un mélanome cancéreux. De plus, il a été montré que la probabilité d'apparition de métastases augmente très fortement avec l'augmentation de la
- 10 vascularisation de la tumeur primaire. Les cellules de mélanomes produisent et sécrètent différents facteurs angiogéniques dont le a-FGF et le b-FGF. Par ailleurs, il a été montré qu'une inhibition de l'effet cellulaire de ces deux facteurs par le récepteur FGF-R1 soluble bloque *in vitro* la prolifération et la survie des cellules tumorales de mélanome et bloque *in vivo* la progression tumorale. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des
- 15 récepteurs aux FGFs comme les composés de la présente invention peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Rofstad EK, Halsor EF., *Cancer Res.*, (2000) ; Yayon A, Ma Y-S, Safran M, Klagsbrun M, Halaban R., *Oncogene*, (1997), vol. 14, pp 2999-3009).
- 20 Les cellules de gliome produisent *in vitro* et *in vivo* du a-FGF et du b-FGF et possèdent à leur surface, différents récepteurs aux FGFs. Cela suggère donc que ces deux facteurs par un effet autocrine et paracrine jouent un rôle pivotale dans la progression de ce type de tumeur. De plus, comme la plupart des tumeurs solides, la progression des gliomes et leur capacité à induire des métastases, est très dépendante des processus
- 25 angiogéniques dans la tumeur primaire. Il a également été montré que des antisens du récepteur FGF-R1 bloquent la prolifération d'astrocytomes humains. De plus, des dérivés des naphthalenesulfonates sont décrits pour inhiber les effets cellulaires des a-FGF et b-FGF *in vitro* et l'angiogénèse induite par ces facteurs de croissance *in vivo*. Une injection intracérébrale de ces composés induit une augmentation très significative de l'apoptose
- 30 et une diminution importante de l'angiogénèse se traduisant par une régression considérable de gliomes chez le rat. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des a-FGF et / ou b-FGF et / ou des récepteurs aux FGFs, comme les composés de la présente invention, peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Yamada SM, Yamaguchi F, Brown R, Berger MS, Morrison RS, *Glia* ,
- 35 (1999), vol. 76, pp28-66 ; Auguste P, Gürsel DB, Lemièrre S, Reimers D, Cuevas P, Carceller F *et al.*, *Cancer Res.*, (2001), vol. 26, pp 61-1717) (Loilome *et al.*, 2008).

Une angiogenèse active est également décrite pour les hépatocarcinomes ou carcinome hépatocellulaire (HCC). *In vivo*, la progression tumorale des HCC nécessite un apport important en oxygène et nutriment. Les hépatocarcinomes sont des tumeurs typiquement angiogéniques, parce qu'une altération drastique est observée au niveau de la vascularisation artérielle, et que celle-ci conduit à l'acquisition d'un potentiel invasif et métastatique (Tanaka *et al.*, 2006). Les FGFs participent activement au développement de l'angiogenèse tumorale au sein des HCC et sont fréquemment associés au processus inflammatoire. Ils sont également surexprimés dans le cadre d'hépatites chroniques et de cirrhoses du foie (Uematsu *et al.*, 2005) et le niveau sérique de FGF a été corrélé avec la progression clinico-pathologique des HCC. De plus, le récepteur FGF-R4 ainsi que le FGF-R1 ont été décrits comme participant activement à la tumorigenèse des HCC (Huang *et al.*, 2006) (Nicholes *et al.*, 2002). Les antagonistes de la présente invention peuvent donc être un traitement de choix des carcinomes hépatocellulaires ou hépatocarcinomes.

15

Dans les cancers du poumon de type NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer), des travaux récents montrent que les b-FGF, FGF-9, FGF-R1 and FGF-R2 sont régulièrement co-exprimés dans les lignées de cancer NSCLC et spécialement dans celles résistantes au traitement anti-EGFR comme le gefitinib. Ces expressions sont en relation avec la capacité de prolifération par une signalisation cellulaire autocrine et de croissance indépendante d'un ancrage des tumeurs de type NSCLC et principalement celle insensible au traitement par le gefitinib (Marek *et al.*, 2008). De plus, le b-FGF a été suggéré comme jouant un rôle important dans la survie des cellules NSCLC lors de traitement par chimiothérapie en induisant la surexpression des protéines anti-apoptotiques BCL-2, BCL-X, XIAP or BIRC3 (Pardo *et al.*, 2002, 2003 et 2006). Ainsi, un antagoniste des récepteurs aux FGFs comme ceux de la présente invention, peuvent représenter une thérapie de choix des cancers du poumon de type NSCLC, seuls, en association avec des inhibiteurs du récepteur à l'EGF ou des chimiothérapies.

30 Dans environ 10 % des cancers gastriques, une amplification génique de FGF-R2 est observée. Cette amplification est associée à un pronostic vital faible pour les cancers de type diffus. La prolifération des cellules tumorales peut être indépendante du ligand ou dépendante de l'activation paracrine par du FGF-7 (Turner *et al.*, 2010). Les antagonistes de la présente invention peuvent donc être un traitement de choix des cancers
35 gastriques.

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

15

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

De plus, il a été montré dans de nombreux travaux récents que les FGFs et FGF-Rs participent activement à la résistance des cellules tumorales et/ou endothéliales aux traitements par chimiothérapies, radiothérapies ou encore aux thérapies anti-VEGF. Ces résistances mettent en œuvre différents mécanismes cellulaires comme la protection contre l'apoptose par une régulation positive de la protéine Bcl-xl par FGF-R4 dans le cas de résistance de cancer mammaire à la doxorubicine (Roidl *et al.*, 2009) ou par la production de FGF-2 dans le cadre d'une résistance au cisplatine de tumeurs de la vessie (Miyake *et al.*, 1998), par l'activation de la voie Pi3K/AKT par le couple FGF2/FGF-R1 dans le cas de résistance à la cytarabine de cellules de leucémie

myéloïdes aigues (Karajannis *et al.*, 2006), par la stimulation de la voie RAS/MAP-K, PI3-K et mTOR par le FGF-1 pour certaines tumeurs mammaires résistantes aux traitements anti-estrogen (Manuvakhova *et al.*, 2006). Le couple FGFs/FGF-Rs est également impliqué dans la résistance aux traitements anti-VEGF dans le cadre de carcinomes
5 pancréatiques (Casanovas *et al.*, 2005) ou de glioblastomes (Batchelor *et al.*, 2007) ou encore dans les phénomènes de résistances aux radiothérapies (Gu *et al.*, 2004 ; Moyal *et al.*, 2009). Ainsi, les composés de la présente invention pourraient être associés aux thérapies existantes pour limiter l'apparition de phénomènes de résistance.

10 De plus, l'invasion tumorale, une des marques de la malignité, consiste en la translocation de cellules tumorales du foyer néoplastique initial vers les tissus hôtes environnants, permettant à la tumeur de pénétrer à l'intérieur de l'endothélium vasculaire afin de circuler et de former des foyers métastatiques distants de la tumeur primaire. De plus en plus d'articles récents suggèrent que des changements dans l'architecture
15 tissulaire à la périphérie de la tumeur seraient à l'origine du processus de transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT). L'EMT est un processus cellulaire par lequel les cellules épithéliales modulent leur phénotype et acquièrent des propriétés de cellules mésenchymateuses par la disruption de l'adhésion intercellulaire et l'augmentation de la motilité cellulaire jouant ainsi un rôle crucial dans la progression tumorale en conférant un
20 phénotype invasif et métastatique à des carcinomes. Les facteurs de croissance comme les FGFs participent à ce processus cellulaire de part leur activité stimulatrice de la migration et de l'invasion cellulaire mais également, pour les récepteurs aux FGFs, par leur capacité à interagir avec les cadherines, facilitant ainsi la migration des cellules tumorales (Cowin *et al.*, 2005). Les antagonistes aux FGF-Rs décrits ici, peuvent être
25 utilisés pour prévenir ces phases métastatiques d'un grand nombre de cancer.

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

La prolifération et la migration de cellules musculaires lisses vasculaires contribuent à l'hypertrophie intimale des artères et joue ainsi un rôle prépondérant dans
35 l'athérosclérose et dans la resténose après angioplastie et endoarterectomie.

Des études *in vivo* montrent, après lésion de la carotide par « balloon injury », une production locale de a-FGF et de b-FGF. Dans ce même modèle un anticorps neutralisant anti FGF2 inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et diminue ainsi l'hypertrophie intinale.

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

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

L'hypertrophie cardiaque intervient en réponse à un stress de la paroi ventriculaire induit par une surcharge en terme de pression ou de volume. Cette surcharge peut être la
20 conséquence de nombreux états physio pathologiques comme l'hypertension, l'AC (aortic coarctation), l'infarctus du myocarde, et différents troubles vasculaires. Les conséquences de cette pathologie sont des changements morphologiques, moléculaires et fonctionnels comme l'hypertrophie des myocytes cardiaques, l'accumulation de protéines matricielles et la ré-expression de gènes fœtaux. Le b-FGF est impliqué dans
25 cette pathologie. En effet l'addition de b-FGF à des cultures de cardiomyocytes de rat nouveau-né modifie le profil des gènes correspondants aux protéines contractiles conduisant à un profil de gènes de type fœtaux. De manière complémentaire des myocytes de rat adulte montrent une réponse hypertrophique sous l'effet du b-FGF, cette réponse étant bloquée par des anticorps neutralisants anti b-FGF. Des expériences réalisées *in vivo* sur des souris transgéniques « knock-out » pour le b-FGF, montrent que
30 le b-FGF est le facteur stimulant majeur de l'hypertrophie des myocytes cardiaques dans cette pathologie (Schultz JeJ, Witt SA, Nieman ML, Reiser PJ, Engle SJ, Zhou M *et al.*, *J.Clin. Invest.*, (1999), vol. 19, pp104-709). Ainsi un composé, comme les composés de la présente invention, possédant une activité antagoniste des récepteurs aux FGFs représente une thérapie de choix dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et toute
35 autre pathologie associée à une dégénérescence du tissu cardiaque. Ce traitement pourrait être réalisé seul ou en association avec les traitements courants (beta-bloquants,

diurétiques, antagonistes d'angiotensine, antiarythmiques, anti-calciques, anti-thrombotiques etc...).

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

La fibrose est la formation anormale de tissus cicatriciels faisant suite à une lésion tissulaire et conduit à une altération chronique et progressive des organes touchés pouvant aboutir à une dysfonction grave de l'organe touché. Elle peut avoir lieu dans tous les tissus mais est principalement prévalente au niveau d'organes exposés à des agressions chimiques ou biologiques comme les poumons, la peau, les reins, le tube digestif, le foie... Les FGFs participent à ce processus cellulaire en favorisant la production et l'accumulation de matrices extracellulaires par les fibroblastes, leur prolifération et infiltration au niveau de nombreux organes comme les reins ou les poumons (Khalil *et al.*, 2005) (Strutz *et al.*, 2003). Des antagonistes de l'activité de ces FGFs comme les molécules de la présente invention peuvent être utilisés seuls ou en association dans le traitement de la fibrose.

L'arthrite rhumatoïde (RA) est une maladie chronique avec une étiologie inconnue. Alors qu'elle affecte de nombreux organes, la forme la plus sévère de RA est une inflammation synoviale des articulations progressive aboutissant à la destruction. L'angiogénèse semble affecter de manière importante la progression de cette pathologie. Ainsi le a-FGF et le b-FGF ont été détectés dans le tissu synovial et dans le fluide articulaire de patients atteints de RA, indiquant que ce facteur de croissance intervient dans l'initiation et / ou la progression de cette pathologie. Dans des modèles de AIA (adjuvant-induced model of arthritis) chez le rat, il a été montré que la sur-expression de b-FGF augmente la sévérité

de la maladie alors qu'un anticorps neutralisant anti b-FGF bloque la progression de la RA (Malemud, 2007) (Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irida T *et al.*, *J.Immunol.*, (2002), vol. 57, pp 168-450 ; Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, *Rheumatol*, (1999), vol. 20, pp38-714). Ainsi les

5 composés selon l'invention représentent une thérapie de choix dans cette pathologie.

Des articles scientifiques récents documentent l'implication du b-FGF dans la douleur neuropathique. En effet, une augmentation de la production de b-FGF astroglial est observée dans les astrocytes à la suite d'une lésion de la moëlle épinière (Madiari *et al.*,

10 2003). Ce b-FGF contribue à la douleur neuropathique de contact ou allodynie. Le traitement à l'aide d'un anticorps neutralisant anti-FGF2 réduit cet allodynie mécanique (Madiari *et al.*, 2005). Les antagonistes de la présente invention sont des traitements de choix de la douleur en inhibant l'effet du FGF-2 sur ces récepteurs.

15 Il a été également décrit que les taux de facteurs de croissance ayant une activité pro angiogénique tels les FGF-1 et -2 étaient fortement augmentés dans le liquide synovial de patients atteint d'ostéoarthrite. Dans ce type de pathologie on enregistre une modification importante de la balance entre les facteurs pro et anti angiogènes induisant la formation de nouveaux vaisseaux. Et par voie de conséquence la vascularisation de

20 structures non vascularisée tels que les cartilages articulaires ou les disques inter vertébraux. Ainsi, l'angiogénèse représente un facteur clef dans la formation osseuse (ostéophytes) contribuant ainsi à la progression de la maladie. De manière complémentaire, l'innervation des nouveaux vaisseaux peut également contribuer aux douleurs chroniques associées à cette pathologie (Walsh DA., *Curr Opin Rheumatol*.

25 2004 Sep;16(5):609-15) Ainsi les composés selon l'invention représentent une thérapie de choix dans cette pathologie

Les IBD (inflammatory bowel disease) comprennent deux formes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : les UC (ulcerative colitis) et la maladie de

30 Crohn's (CD). Les IBD sont caractérisées par une dysfonction immunitaire se traduisant par une production inappropriée de cytokines inflammatoires induisant l'établissement d'un système micro-vasculaire local. Cette angiogénèse d'origine inflammatoire a pour conséquence une ischémie intestinale induite par vasoconstriction. Des taux circulants et locaux de b-FGF importants ont été mesurés chez des patients atteints de ces

35 pathologies (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiya M, Kkuchi K., *American Journal of Gastroenterology*, (2001), vol. 28, pp 96-822 ; Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R., *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, (2000), vol.

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

- 5 Une autre maladie ayant une composante inflammatoire importante et pour laquelle une forte implication des FGFs et FGF-Rs est décrite est l'hyperplasie bénigne de la prostate (BPH). La BPH est une maladie liée au vieillissement qui se caractérise par une hyperplasie des tissus glandulaires et du stroma autour de l'urètre jusqu'à son obstruction. Au niveau cellulaire, cette pathologie fait intervenir une hyperplasie des
- 10 cellules basales, une augmentation de la masse stromale, un dépôt de matrice amplifié ou encore une réduction de l'élasticité des tissus (Untergasser *et al.*, 2005). Les FGFs participent au développement de cette maladie en stimulant la prolifération des cellules stromales et épithéliales prostatiques et notamment le FGF-7 ou KGF mais aussi le FGF-2, ou le FGF-17 (Wang 2008, Boget 2001, Giri 2001). De plus, les FGFs favorisent
- 15 l'étape de transdifférenciation en modifiant les interactions cellules épithéliales / cellules stromales, et ce, en association avec le TGF- β (Untergasser 2005). Enfin, certains récepteurs comme le FGF-R1 sont surexprimés au niveau de la BPH favorisant l'induction de la pathologie et potentialisant les effets paracrines du FGF-2. (Boget 2001). Un antagoniste de l'effet de ces FGFs est donc un traitement de choix de l'hyperplasie
- 20 bénigne de la prostate.

Le psoriasis est une maladie chronique de la peau provoquée par une hyperprolifération des kératinocytes de l'épiderme alors que l'acanthome à cellules claires (ACC) est un néoplasme bénin de l'épiderme faisant également intervenir une prolifération anormale

25 des kératinocytes. Ces deux maladies de peau ont des caractéristiques histologiques proches malgré des causes sous-jacentes différentes: un épaissement de l'épiderme, des infiltrations inflammatoires de lymphocytes et de neutrophiles, la dilatation et la tortuosité des capillaires papillaires. Dans les deux cas, le KGF ou FGF-7 joue un rôle prépondérant dans le développement de la pathologie (Kovacs *et al.*, 2006) (Finch *et al.*,

30 1997). L'utilisation des antagonistes de la présente invention peut permettre de ralentir le développement de telles maladies de la peau.

Les récepteurs FGF-R1, -R2 et -R3 sont impliqués dans les processus de chronogénèse et osteogénèse. Des mutations conduisant à l'expression de FGF-Rs toujours activés ont

35 été reliées à un grand nombre de maladies génétiques humaines se traduisant par des malformations du squelette comme les syndromes de Pfeiffer, Crouzon, Apert, Jackson-Weiss et Bear-Stevenson cutis gyrate. Certaines de ces mutations affectant plus

particulièrement le récepteur FGF-R3 conduisent notamment à des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia); ACH étant la forme la plus courante de nanisme. D'un point de vue biochimique l'activation soutenue de ces récepteurs s'effectue par une dimérisation du récepteur en absence de ligand
5 (Chen L., Adar R. , Yang X. Monsonogo E.O., LI C., Hauschka P.V, Yagon A. and Deng C.X., (1999), *The Journ. Of Clin. Invest.*, vol. 104, n° 11, pp 1517-1525). Ainsi les composés de l'invention présentant une activité antagoniste des FGFs ou des récepteurs aux FGF et inhibant la signalisation intracellulaire dépendante des FGF-Rs représentent une thérapie de choix dans ces pathologies.

10

Par ailleurs on connaît que le tissu adipeux est un des rares tissus qui chez l'adulte peut se développer ou régresser. Ce tissu est très vascularisé et un réseau très dense de micro vaisseaux entoure chaque adipocyte. Ces observations ont conduit à tester l'effet d'agent anti angiogéniques sur le développement du tissu adipeux chez l'adulte. Ainsi il
15 apparaît que dans des modèles pharmacologiques chez la souris ob/ob, l'inhibition de l'angiogenèse se traduit par une perte significative de poids des souris (Rupnick MA *et al*, (2002), *PNAS*, vol. 99, n°16, pp 10730-10735). De plus, les FGFs apparaissent comme des régulateurs clé de l'adipogenèse chez l'Homme (Hutley *et al.*, 2004). Ainsi un composé antagoniste des récepteurs aux FGFs possédant une activité anti angiogénique
20 puissante peuvent représenter une thérapie de choix dans les pathologies liées à l'obésité.

Grâce à leur faible toxicité et leurs propriétés pharmacologiques et biologiques, les composés de la présente invention trouvent leur utilisation dans le traitement et la
25 prévention de tout carcinome ayant un degré de vascularisation important tels que les carcinomes du poumon, sein, prostate, œsophage, pancréas, foie, colon, rein ou induisant des métastases tels que les carcinomes du colon, sein, foie, estomac, les mélanomes ou étant sensibles au a-FGF ou au b-FGF de manière autocrine ou encore dans des pathologies de type gliome lymphomes et leucémies ou enfin dans tout
30 phénomène de résistance aux thérapies. Ces composés représentent une thérapie de choix soit seul soit en association avec une chimiothérapie, une radiothérapie ou tout autre traitement adapté. Les composés selon l'invention trouvent également leur utilisation dans le traitement et la prévention de maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose, la resténose post angioplastie dans le traitement des maladies liés aux
35 complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires et l'hypertrophie cardiaque ou de complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques. Les

composés selon l'invention trouvent également leur utilisation dans le traitement et la prévention de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde, les IBD ou l'hyperplasie bénigne de la prostate. Enfin les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement et la prévention des achondroplasies (ACH), des 5 hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia), comme également dans le traitement de l'obésité.

Les produits selon l'invention trouvent également leur utilisation dans le traitement et la prévention de la dégénérescence maculaire, notamment la dégénérescence maculaire 10 liée à l'âge (ou DMLA). Un caractère majeur de la perte de la vision chez l'adulte est la néo-vascularisation et les hémorragies consécutives qui causent des désordres fonctionnels importants au niveau de l'œil et qui se traduisent par une cécité précoce. Récemment, l'étude des mécanismes impliqués dans les phénomènes de néo-vascularisation oculaire a permis de mettre en évidence l'implication de facteur pro- 15 angiogéniques dans ces pathologies. En mettant en œuvre un modèle de néoangiogenèse choroïdienne induite par laser il a été possible de confirmer que les produits selon l'invention permettent également de moduler la néo-vascularisation de la choroïde.

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

25 Enfin, les produits selon l'invention trouve une utilisation dans le traitement et la prévention des maladies de peau comme le psoriasis ou l'acanthome à cellules claires, dans la lutte contre la progression de la fibrose hépatique, rénale ou pulmonaire, mais également dans le traitement de la douleur neuropathique.

30 Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions 35 pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'au

moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

- 5 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres
10 humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies citées précédemment.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale, telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les
15 solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

20

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

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous
25 forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

Composé selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscarmellose sodique	6,0 mg
Amidon de maïs	15,0 mg
30 Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique telle que définie plus haut, en tant que médicament.

35

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I), tel que défini plus haut, pour son utilisation dans le traitement et la prévention des maladies nécessitant une modulation des FGFs.

- 5 La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I), tel que défini plus haut, pour son utilisation dans le traitement et la prévention des cancers, notamment des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que les carcinomes de poumon, sein, prostate, pancréas, colon, rein et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le cancer du colon, du foie et le cancer de l'estomac,
10 des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, et des leucémies.

Un composé de formule (I) selon la présente invention peut être administré seul ou en association avec un ou plusieurs composé(s) possédant une activité anti-angiogène ou avec un ou plusieurs composé(s) cytotoxique(s) (chimiothérapie), ou encore en
15 association avec un traitement par des radiations. Ainsi, la présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I), tel que défini plus haut, en association avec un ou plusieurs principe(s) actif(s) anticancéreux et/ou avec une radiothérapie.

- 20 La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I), tel que défini plus haut, dans le traitement et la prévention de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post angioplastie, des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires de l'hypertrophie cardiaque,
25 ou des complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I), tel que défini plus haut, dans le traitement ou la prévention de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD.

30

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I), tel que défini plus haut, dans le traitement ou la prévention de l'ostéoarthrite, des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric Dysplasia).

35

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I), tel que défini plus haut dans le traitement ou la prévention de l'obésité.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I), tel que défini plus haut, dans le traitement ou la prévention de la dégénérescence maculaire, tel que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

5

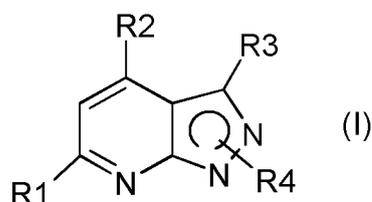
Les compositions selon l'invention, pour une administration orale, contiennent des doses recommandées de 0,01 à 700 mg. Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est
10 déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse du patient, ainsi que selon le degré de progression de la maladie.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un
15 patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ou hydrates ou solvats.

REVENDEICATIONS

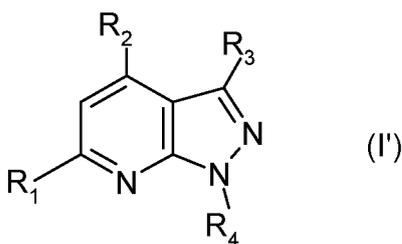
1. Composés répondant à la formule (I)

5

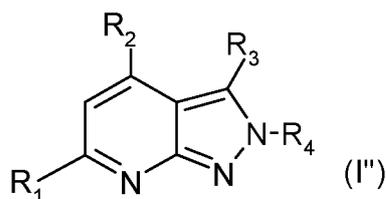


dans laquelle

la représentation du cycle pyrazole indique que le substituant R_4 peut être porté soit par
 10 l'azote en alpha du cycle pyridine (I') ou par l'autre azote situé en alpha du carbone
 portant un substituant R_3 (I'') tel que :



Ou



15

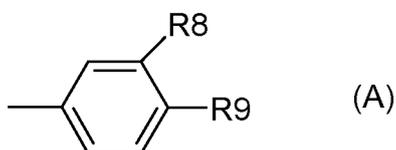
➤ R_1 représente un groupe aryle, pyridinyle ou pyrazolyle éventuellement
 substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi :

20

- un atome d'halogène ;
- un groupe $-CF_3$;
- un groupe cyano ;
- un groupe $-NR_6R_6'$ où R_6 et R_6' sont tels que définis ci-dessous ;
- un groupe $-NR_{10}R_{11}$ tels que R_{10} et R_{11} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé ou non comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi un

- atome d'azote ou un atome d'oxygène, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ;
- 5
- un groupe $-\text{CH}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ tels que R_{10} et R_{11} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé ou non comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi un atome d'azote et un atome d'oxygène,
 - un groupe $-\text{COR}_{12}$, où R_{12} représente un groupe hydroxyl ou un groupe $-\text{NR}_6\text{R}_6'$, où R_6 et R_6' sont tels que définis ci-dessous ;
- 10
- un groupe $-\text{CONR}_7\text{R}_7'$ où R_7 et R_7' forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycloalkyle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi un atome d'azote et un atome d'oxygène,
 - un groupe $-(\text{CH}_2)_p\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ où p représente 0 ou 1 ;
- 15
- un groupe $-\text{OR}_{13}$; où R_{13} représente un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyle linéaire ;
 - un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyle

Où R_1 représente un groupe bicyclique de formule A ci-dessous :



- 20 dans laquelle R_8 et R_9 forment ensemble avec les atomes de carbones auxquels ils sont attachés un hétérocycle saturé ou non comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène et un atome de soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles linéaires,

- 25 ➤ R_2 représente un groupe :

- $-\text{CF}_3$,
- $-\text{CHF}_2$,
- $-\text{COOH}$,
- ou

- 30 ○ $-\text{CONHR}_5$, où R_5 est tel que défini ci-dessous,

➤ R_3 représente :

- Un atome d'hydrogène,
 - Un groupe aryle, éventuellement substitué par un groupe alkoxy-méthyle,
 - Un groupe alkyle cyclique,
 - ou
- 5 ○ Un groupe hétéroaromatique choisi parmi les groupes thiényle et pyridinyle,
- **R₄** représente:
- Un atome d'hydrogène,
- 10 ○ un groupe (C₁-C₃)alkyle linéaire, éventuellement substitué par un groupe -NR₆R'₆ où R₆ et R'₆ sont tels que définis ci-dessous ou un groupe -NR₇R'₇, tels que R₇ et R'₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un heterocycloalkyle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi un atome d'azote et un atome d'oxygène ;
- 15
- **R₅** représente :
- Un atome d'hydrogène ;
 - Un groupe (C₁-C₃)alkyle linéaire, éventuellement substitué par un groupe pyridinyle ;
- 20 ou
- Un groupe aromatique choisi parmi aryle et pyridinyle ;
- **R₆ et R'₆**, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire
- 25 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, à l'exception des composés :
- 30 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-méthyl-6-[1-(2-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-imidazo[1,5-a]pyridine-3-carbonyl]-1H-quinazoline-2,4-dione
- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-méthyl-6-[1-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazo[1,5-a]pyridine-3-carbonyl]-1H-quinazoline-2,4-dione
- 3-(4-Fluoro-benzyl)-1-méthyl-6-[1-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazo[1,5-a]pyridine-3-carbonyl]-1H-quinazoline-2,4-dione;
- 35 3-(4-Fluoro-benzyl)-6-[1-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazo[1,5-a]pyridine-3-carbonyl]-1-

- propyl-1H-quinazoline-2,4-dione
 [6-(1-Bromo-2-méthyl-indolizine-3-carbonyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]-
 acetic acid méthyl ester
 [6-(1-Bromo-2-méthyl-indolizine-3-carbonyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]-
 5 acetic acid tert-butyl ester
 6-(4-Fluoro-3-methoxycarbonyl-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic
 acid
 2-Fluoro-5-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzoic acid
 N,N-Diméthyl-3-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
 10 benzamide
 N,N-Diméthyl-4-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
 benzamide
 5-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-nicotinonitrile
 6-Benzothiazol-5-yl-1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
 15 1-Méthyl-3-phenyl-6-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-
 b]pyridine
 1-Méthyl-6-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-
 b]pyridine
 3-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzamide
 20 N-[4-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzyl]-
 methanesulfonamide
 1-Méthyl-6-(1-méthyl-1H-indol-6-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
 N-[3-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-
 methanesulfonamide
 25 4-Méthyl-7-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-3,4-
 dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine
 N-[3-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzyl]-
 methanesulfonamide
 6-(4-Methoxy-phenyl)-1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
 30 2-Fluoro-N-méthyl-5-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
 benzamide
 Diméthyl-[3-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-
 amine
 6-[4-(3,5-Diméthyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-
 35 pyrazolo[3,4-b]pyridine

- 1-Méthyl-6-(3-morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
- 5-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-nicotinonitrile
- 4-(1-Méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzoic acid
- 5 N,N-Diméthyl-4-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzamide
- N,N-Diméthyl-3-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzamide
- 1-Méthyl-6-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
- 10 6-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
- 1-Méthyl-3-phenyl-6-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
- 1-Méthyl-6-(2-méthyl-5-trifluorométhyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
- 15 6-Benzothiazol-5-yl-1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
- N,N-Diméthyl-4-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzamide;
- 6-(4-Morpholin-4-yl-phenyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
- 6-(6-Morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
- 20 6-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
- 6-(3-Morpholin-4-yl-phenyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
- N-Méthyl-3-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzamide;
- N-[3-(3-Phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-methanesulfonamide;
- 25 3-Phenyl-6-(3-piperidin-1-yl-phenyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
- 2-Fluoro-N-méthyl-5-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzamide;
- 5-(3-Phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-nicotinonitrile;
- 2-Fluoro-5-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzoic acid ;
- 30 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile;
- Diméthyl-[4-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-amine ;
- 4-(3-Phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenylamine ;
- 6-(4-Methoxy-phenyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- 35 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_2 représente un groupe :

- 5
- $-\text{CHF}_2$, sauf lorsque R_4 situé sur l'azote en alpha de R_3 représente un méthyl et R_3 représente un atome d'hydrogène,
 - $-\text{COOH}$,

ou

- 10
- $-\text{CONHR}_5$, avec R_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyle linéaire, éventuellement substitué par un groupe pyridinyle ou un groupe aromatique choisi parmi aryle et pyridinyle

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

15 4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que R_1 représente un groupe aryle, pyridinyle ou pyrazolyle, substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi :

- un atome d'halogène;

et

- 20
- un groupe $-\text{COR}_{12}$, où R_{12} représente un groupe hydroxy
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

25 5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 à 4 caractérisés en ce que R_1 représente un groupe aryle, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 4, 5 caractérisés en ce que R_2 représente un groupe :

- 30
- $-\text{CF}_3$,
 - $-\text{CHF}_2$,
 - $-\text{COOH}$,

ou

- 35
- $-\text{CONHR}_5$, R_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyle linéaire, éventuellement substitué par un groupe pyridinyle ou un groupe aromatique choisi parmi aryle et pyridinyle

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

7. Composé de formule (I) selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

- 5 6-(4-Methoxy-phenyl)-1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
Diméthyl-[3-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-
amine ;
N-Méthyl-3-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzamide
[4-(4-Difluorométhyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-pyrrolidin-1-yl-
- 10 methanone;
4-Difluorométhyl-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
4-Difluorométhyl-6-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
4-Difluorométhyl-3-phenyl-6-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
4-Difluorométhyl-6-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
- 15 [3-(4-Difluorométhyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-pyrrolidin-1-yl-
methanone;
4-Difluorométhyl-3-phenyl-6-(3-piperidin-1-yl-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid ;
- 20 6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
méthylamide;
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
amide; compound with trifluoro-acetic acid
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid méthylamide;
- 25 4-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-6-carboxylic acid méthylamide;
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid amide;
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1-méthyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic
- 30 acid
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
6-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
amide;
- 5-(4-Carbamoyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-fluoro-benzoic acid
- 35 2-Amino-5-(4-carbamoyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzoic acid

- 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
amide;
- 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
amide;
- 5 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-3-thiophen-2-yl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
amide
- 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-3-cyclopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid
5-(4-Carbamoyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-fluoro-benzoic acid ;
- 10 6-(3-Cyano-4-fluoro-phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid amide
5-(4-Difluorométhyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-fluoro-benzoic acid
2-Fluoro-5-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzotrile
2-Amino-5-(4-difluorométhyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzotrile;
2-Fluoro-5-(3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzoic acid
- 15 2-Amino-5-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
benzotrile;
2-Amino-5-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
benzotrile
6-(3-Carbamoyl-4-fluoro-phenyl)-3-pyridin-3-yl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic
20 acid amide ;
5-(4-Difluorométhyl-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-fluoro-benzotrile ;
6-(1H-Indol-6-yl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine ;
5-(3-Phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-1,3-dihydro-benzoimidazol-
2-one ;
- 25 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid phenylamide;
6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (pyridin-2-
ylméthyl)-amide;
6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid pyridin-2-
ylamide;
- 30 6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid pyridin-3-
ylamide;
6-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid pyridin-4-
ylamide;
5-(4-Difluorométhyl-2-méthyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-fluoro-benzamide ;
- 35 5-(4-Difluorométhyl-1-méthyl-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-fluoro-

- benzotrile ;
 2-Amino-5-(2-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
 benzotrile
- 6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid phenylamide;
 5 6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid pyridin-2-ylamide;
 6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (pyridin-3-
 ylméthyl)-amide;
 6-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic
 acid phenylamide
- 10 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-1-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzotrile
 3-(4-Difluorométhyl-1-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzotrile ;
 4-(4-Difluorométhyl-1-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenylamine ;
 2-Amino-5-[2-(2-diméthylamino-ethyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-
 b]pyridin-6-yl]-benzotrile ;
- 15 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzotrile
 2-Amino-5-[1-(2-diméthylamino-ethyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-
 b]pyridin-6-yl]-benzotrile ;
 2-Amino-5-[2-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-3-phenyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-
 b]pyridin-6-yl]-benzotrile ;
- 20 2-Methoxy-5-(1-méthyl-3-phenyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
 nicotinotrile ;
 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-1-méthyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-
 benzotrile
 4-(4-Difluorométhyl-1-méthyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenylamine
- 25 [3-(4-Difluorométhyl-1-méthyl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-diméthyl-
 amine
 2-Amino-5-[3-phenyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-
 6-yl]-benzotrile
 Diméthyl-{3-[3-phenyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-
 b]pyridin-6-yl]-phenyl}-amine;
- 30 2-Amino-5-[4-difluorométhyl-2-(2-diméthylamino-ethyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-
 benzotrile ;
 2-Amino-5-[4-difluorométhyl-2-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-
 benzotrile ;
- 35 2-Amino-5-[4-difluorométhyl-1-(2-diméthylamino-ethyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-

- b]pyridin-6-yl]-benzonitrile ;
 2-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-6-(3-morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine ;
 Diméthyl-{3-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-phenyl}-amine ;
 5 5-[1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-nicotinonitrile ;
 5-[1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-nicotinamide
 2-Amino-5-(2-méthyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile
 10 1-Méthyl-6-(3-morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
 2-Amino-5-(1-méthyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile
 Diméthyl-[3-(1-méthyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-amine
 Diméthyl-[3-(3-phenyl-2-propyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-amine;
 15 2-Amino-5-[4-difluorométhyl-2-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-benzonitrile
 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-3-pyridin-3-yl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile
 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-2-propyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile
 2-Amino-5-(4-difluorométhyl-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile
 20 1-Méthyl-6-(3-morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-3-pyridin-3-yl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine ;
 2-Amino-5-[4-difluorométhyl-3-(3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-benzonitrile ;
 2-Amino-5-(2-propyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-benzonitrile ;
 25 6-(3-Morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-2-propyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
 Diméthyl-[3-(2-propyl-4-trifluorométhyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phenyl]-amine;
 6-(3-Morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-1-propyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
 6-(4-Methoxy-phenyl)-1-propyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine ;
 5-[3-(3-Methoxy-phenyl)-1-méthyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-
 30 nicotinonitrile ;
 3-(3-Methoxy-phenyl)-1-méthyl-6-(3-morpholin-4-ylméthyl-phenyl)-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine ;
 {3-[3-(3-Methoxy-phenyl)-1-méthyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-phenyl}-diméthyl-amine ;
 35 3-(3-Methoxy-phenyl)-6-(4-methoxy-phenyl)-1-méthyl-4-trifluorométhyl-1H-pyrazolo[3,4-

b]pyridine.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels R_2 représente un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$, et R_1 , R_3 et R_4 sont tels que
5 définis précédemment à l'exception d'un atome d'hydrogène caractérisé en ce que :

- le composé de formule (XV) est soumis à une réaction de iodation en présence de N-iodosuccinimide afin d'obtenir le composé de formule (XVIII),

- le composé de formule (XVIII) est soumis à une réaction d'alkylation en présence d'un dérivé halogéné R_4-X afin d'obtenir les composés de formule (XIX) et
10 (XX),.

- les composés de formule (XIX) et (XX) en présence d'un catalyseur palladié, d'un ligand et d'une base, sont soumis séparément à une réaction avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques ou phénylboronates d'ester ou hétéroarylboronates d'ester selon un couplage de Suzuki, afin d'obtenir les composés de
15 formule (XXI) et (XXII).

- les composés de formule (XXI) et (XXII) en présence d'un catalyseur palladié, d'un ligand et d'une base, sont soumis séparément à une réaction avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques ou phénylboronates d'ester ou hétéroarylboronates d'ester selon un couplage de Suzuki, afin d'obtenir le composé de
20 formule (I) dans lesquels R_2 représente un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$, et R_1 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment à l'exception d'un atome d'hydrogène.

9. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels R_2 représente un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$, R_1 et R_3 sont tels que définis
25 précédemment à l'exception d'un atome d'hydrogène caractérisé en ce que :- le composé de formule (XVIII) est soumis à une réaction d'alkylation en présence d'un groupement protecteur P afin d'obtenir le composé de formule (XXIII), - le composé de formule (XXIII) en présence d'un catalyseur palladié, d'un ligand et d'une base, est soumis à une réaction avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques ou phénylboronates
30 d'ester ou hétéroarylboronates d'ester selon un couplage de Suzuki, afin d'obtenir le composé de formule (XXIV), - le composé de formule (XXIV) en présence d'un catalyseur palladié, d'un ligand et d'une base, est soumis à une réaction avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques ou phénylboronates d'ester ou hétéroarylboronates d'ester selon un couplage de Suzuki, afin d'obtenir le composé de
35 formule (XXV).

- le composé de formule (XXV) est soumis à une réaction de déprotection afin d'obtenir le composé de formule (I) dans lesquels R_2 représente un groupe $-CHF_2$ ou $-CF_3$, R_1 et R_3 sont tels que définis précédemment à l'exception d'un atome d'hydrogène.

5 **10.** Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 ou un sel d'addition de ce composé à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 en
10 tant que médicament.

12. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient
15 pharmaceutiquement acceptable.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour son utilisation dans le traitement et la prévention des cancers, notamment des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que les carcinomes de poumon, sein,
20 prostate, pancréas, colon, rein et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le cancer du colon, du foie et le cancer de l'estomac, des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, des leucémies, ainsi que des thrombopénies.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour son
25 utilisation en association avec un ou plusieurs principe(s) actif(s) anticancéreux et/ou avec une radiothérapie et/ou avec toute thérapie anti-VEGF.

15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour son utilisation dans le traitement et la prévention des maladies cardiovasculaires telles que
30 l'athérosclérose, la resténose post angioplastie, des maladies liées aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires, de l'hypertrophie cardiaque, des complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques, des fibroses hépatique, rénales et pulmonaires, de la douleur neuropathique, des maladies
35 inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD, de l'hyperplasie de la prostate, du psoriasis, de l'acanthome à cellules claires, de l'ostéoarthrite, des

achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH), des TD (Thanatophoric Dysplasia), de l'obésité, de la dégénérescence maculaire, telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

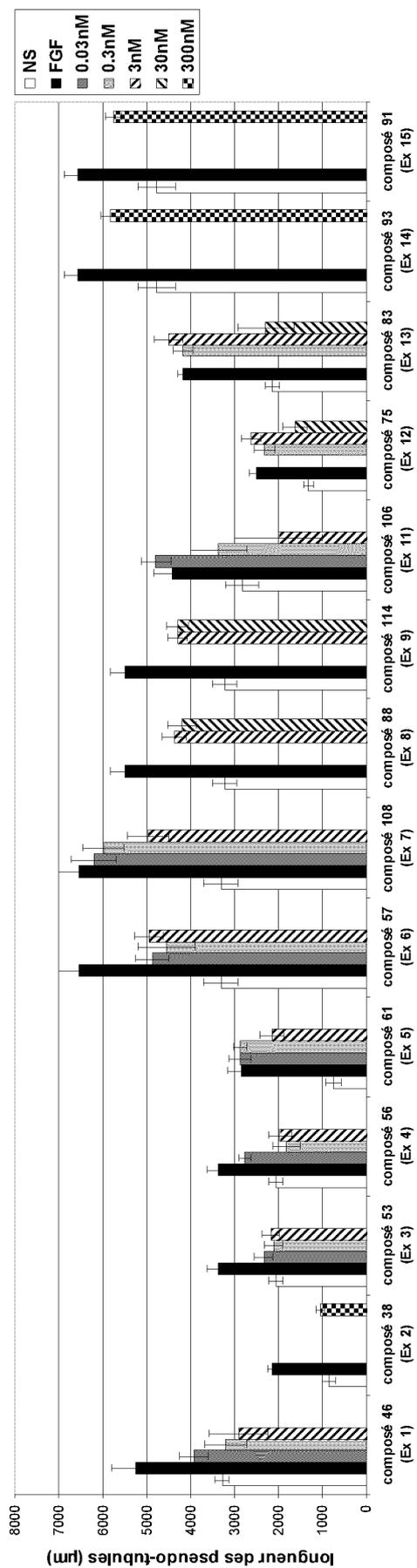


Figure 1

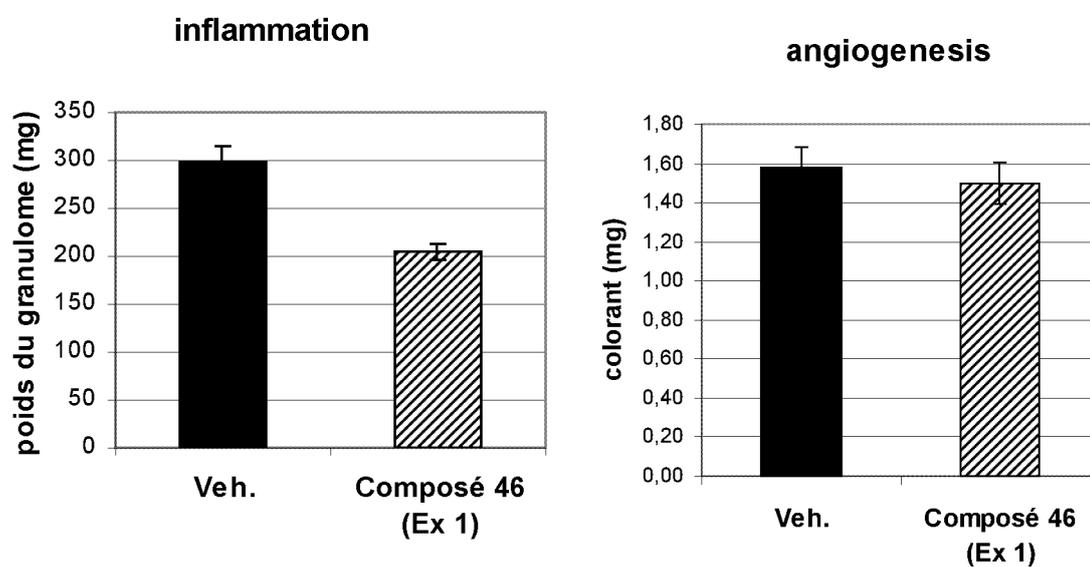


Figure 2



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 759943
FR 1161589

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 2011/045344 A1 (PF MEDICAMENT [FR]; BEDJEGUELAL KARIM [FR]; RABOT REMI [FR]; KALOUN EL) 21 avril 2011 (2011-04-21) * revendication 1 *	1-15	C07D487/04 C07D213/26 C07D231/12 A61K31/437 A61K31/5377
A	WO 2010/078427 A1 (ARQULE INC [US]; TANDON MANISH [US]; ALI SYED M [US]; ASHWELL MARK [US]) 8 juillet 2010 (2010-07-08) * revendication 1 *	1-15	A61P35/00 A61P9/00 A61P27/00 A61P3/00
A	WO 2008/028617 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HONOLD KONRAD [DE]; SCHAEFER WOLFGANG [DE]; SC) 13 mars 2008 (2008-03-13) * revendication 1 *	1-15	
A	WO 2009/038385 A2 (CHOONGWAE PHARMA CORP [KR]; KIM JEOM-YONG [KR]; MA MI-RA [KR]; JUNG KY) 26 mars 2009 (2009-03-26) * revendication 1 *	1-15	
A	WO 2006/130673 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; CHIU GEORGE [US]; LI SHENGJIAN [US]; CO) 7 décembre 2006 (2006-12-07) * revendication 1 *	1-15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07D
A	WO 2006/124863 A2 (IRM LLC [US]; SCRIPPS RESEARCH INST [US]; OKRAM BARUN [US]; REN PINGDA) 23 novembre 2006 (2006-11-23) * revendication 1 *	1-15	
A	WO 2006/050076 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; HUANG SHENLIN [US]; LIN RONGHUI [US]; C) 11 mai 2006 (2006-05-11) * revendication 1 *	1-15	
A	US 2009/030010 A1 (SCHWEDE WOLFGANG [DE] ET AL) 29 janvier 2009 (2009-01-29) * revendication 1 *	1-15	
	----- -/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 avril 2012		Bérillon, Laurent	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 759943
FR 1161589

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	US 2008/182844 A1 (BJERGARDE KIRSTEN [US] ET AL) 31 juillet 2008 (2008-07-31) * revendication 1 * -----	1-15	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 avril 2012		Bérillon, Laurent	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>			
<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1161589 FA 759943**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 02-04-2012

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2011045344 A1	21-04-2011	FR 2951172 A1 WO 2011045344 A1	15-04-2011 21-04-2011
WO 2010078427 A1	08-07-2010	AU 2009335016 A1 CA 2748276 A1 EP 2379551 A1 TW 201035098 A US 2010239526 A1 WO 2010078427 A1	18-08-2011 08-07-2010 26-10-2011 01-10-2010 23-09-2010 08-07-2010
WO 2008028617 A1	13-03-2008	AU 2007294149 A1 CA 2662031 A1 CN 101511828 A EP 2064213 A1 JP 2010502660 A KR 20090038487 A US 2009318428 A1 WO 2008028617 A1	13-03-2008 13-03-2008 19-08-2009 03-06-2009 28-01-2010 20-04-2009 24-12-2009 13-03-2008
WO 2009038385 A2	26-03-2009	EP 2201011 A2 KR 20090031122 A KR 20100071982 A US 2010256133 A1 WO 2009038385 A2	30-06-2010 25-03-2009 29-06-2010 07-10-2010 26-03-2009
WO 2006130673 A1	07-12-2006	US 2009048249 A1 WO 2006130673 A1	19-02-2009 07-12-2006
WO 2006124863 A2	23-11-2006	AT 469151 T AU 2006247322 A1 BR PI0610828 A2 CA 2608333 A1 CN 101218241 A EP 1896470 A2 ES 2345629 T3 JP 2008540664 A KR 20080016643 A PT 1896470 E US 2008300267 A1 WO 2006124863 A2	15-06-2010 23-11-2006 27-07-2010 23-11-2006 09-07-2008 12-03-2008 28-09-2010 20-11-2008 21-02-2008 26-08-2010 04-12-2008 23-11-2006
WO 2006050076 A1	11-05-2006	US 2006183900 A1 WO 2006050076 A1	17-08-2006 11-05-2006
US 2009030010 A1	29-01-2009	AR 051794 A1 CA 2604463 A1	07-02-2007 22-06-2006

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1161589 FA 759943**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 02-04-2012

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		DE 102004061288 A1	29-06-2006
		DO P2005000251 A	30-06-2006
		EP 1846402 A1	24-10-2007
		JP 2008523018 A	03-07-2008
		PA 8656401 A1	03-07-2006
		PE 07372006 A1	17-08-2006
		US 2009030010 A1	29-01-2009
		UY 29253 A1	30-06-2006
		WO 2006063805 A1	22-06-2006

US 2008182844	A1 31-07-2008	AR 057719 A1	12-12-2007
		AU 2006277855 A1	15-02-2007
		BR PI0614304 A2	22-03-2011
		CA 2617293 A1	15-02-2007
		CN 101304998 A	12-11-2008
		CN 102093353 A	15-06-2011
		CR 9678 A	22-09-2008
		DO P2006000179 A	31-03-2007
		EA 200800514 A1	30-06-2008
		EC SP088152 A	20-02-2008
		EP 1912988 A1	23-04-2008
		FR 2889526 A1	09-02-2007
		HN 2008000188 A	09-11-2010
		JP 2009503037 A	29-01-2009
		KR 20080031939 A	11-04-2008
		MA 29652 B1	01-07-2008
		NZ 565396 A	31-03-2011
		PE 02402007 A1	12-04-2007
		US 2008182844 A1	31-07-2008
		UY 29727 A1	28-02-2007
		WO 2007017577 A1	15-02-2007
		ZA 200800965 A	25-11-2009
