(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 859 997**

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **03 10957**

(51) Int Cl[7] : **C 07 D 471/04,** A 61 K 31/4439, A 61 P 35/00, 3/04, 3/10, 9/10, 19/02, 27/00 // (C 07 D 471/04, 213:06, 207:34) (C 07 D 471/04, 213:63, 207:36) (C 07 D 471/04, 213:81, 207:36) (C 07 D 471/04, 213:73, 207:34)

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 18.09.03.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 25.03.05 Bulletin 05/12.

(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-SYNTHELABO Société anonyme* — FR.

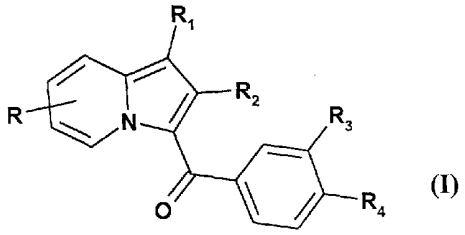
(72) **Inventeur(s) :** BADORC ALAIN, BONO FRANCOISE, BORDES MARIE FRANCOISE, GUILLO NATHALIE et HERBERT JEAN MARC.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** SANOFI AVENTIS.

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

(57) La présente invention concerne des dérivés de formule I:



(I)

dans laquelle:

• R sur les positions 6, 7 ou 8 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical méthyle, hydroxy, alcoxy, carboxy, alcoxycarbonyle ou un radical de formule: $-NR_5R_6$, $-NH-SO_2-Alk$, $-NH-CO-Alk$, $-NH-CO_2-Alk$, $-O-Alk-COOR_7$, $-O-Alk-NR_{SRb}$, $-O-(CH_2)_n-Ph$ ou $-CO-NR_5R_6$,

• R_1 représente un radical alcoxy, carboxy, alcoxycarbonyle, ou un radical phényle éventuellement substitué,

• R_2 représente un radical alkyle, cycloalkyle ou un radical phényle éventuellement substitué,

• R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un radical hydroxy, alcoxy, amino, carboxy, alcoxycarbonyle, nitro, ou un radical de formule: $-NR_5R_6$, $-NH-CO-Alk$, $-NH-CO-CF_3$, $-CO-NR_5R_6$ ou $-CO-NHOH$

éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Médicaments.

FR 2 859 997 - A1

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

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

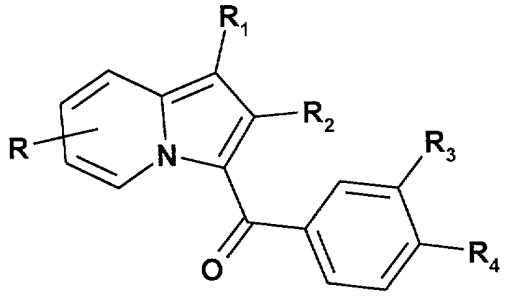
On connaît certains dérivés de naphtyridine diamines et des urées correspondantes qui sont des inhibiteurs sélectifs de FGF-1 (Batley B. et al., *Life Sciences,* (1998), vol 62 n°2, pp143-150 ; Thompson A. et al., *J. Med. Chem.,* (2000), vol 43, pp4200-4211).

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

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

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

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



(I)

dans laquelle :

- **R** sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical méthyle, un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2-Alk$
  - $-NH-CO-Alk$
  - $-NH-CO_2-Alk$
  - $-O-Alk-COOR_7$
  - $-O-Alk-NR_5R_6$
  - $-O-(CH_2)_n-Ph$
  - $-CO-NR_5R_6$

  où
  - Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
  - n représente un nombre entier de 0 à 5,
  - R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
  - R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
  - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

- $\mathbf{R_1}$ représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

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

- **R_3** et **R_4** identiques ou différents représentent chacun un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, ou un radical de formule :
  - $-NR_5R_6$
  - -NH-CO-Alk
  - $-NH-CO-CF_3$
  - $-CO-NR_5R_6$
  - -CO- NHOH

  où
  - Alk, R_5 et R_6 ont la signification donnée précédemment pour R,

à condition toutefois que lorsque R représente un atome d'hydrogène, R_1 ne représente pas un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, sauf dans le cas ou R_3 ou R_4 représente un radical $-CO-NR_5R_6$ ou un radical –CO-NHOH,
éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

On préfère un composé de formule I dans laquelle :

- **R** sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2-Alk$
  - -NH-CO-Alk
  - $-NH-CO_2-Alk$
  - $-O-Alk-COOR_7$
  - $-O-Alk-NR_5R_6$
  - $-CO-NR_5R_6$

  où
  - Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
  - R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
  - R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

- $\mathbf{R_1}$ représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

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

- $\mathbf{R_3}$ et $\mathbf{R_4}$ identiques ou différents représentent chacun un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical de formule
  - $-NR_5R_6$
  - -NH-CO-Alk
  - $-CO- NR_5R_6$
  - -CO- NHOH

  où
  - Alk, R_5 et R_6 ont la signification donnée précédemment pour R,

à condition toutefois que lorsque R représente un atome d'hydrogène, R_1 ne représente pas un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, sauf dans le cas ou R_3 ou R_4 représente un radical $-CO-NR_5R_6$ ou un radical –CO-NHOH,
éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

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

- **R** sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :
  - $-NR_5R_6$
  - $-CO-NR_5R_6$

- $\mathbf{R_1}$ représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

- R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

- R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical hydroxy, ou un radical de formule CO- NR_5R_6

à condition toutefois que lorsque R représente un atome d'hydrogène, R_1 ne représente pas un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical carboxy, sauf dans le cas ou R_3 ou R_4 représente un radical $-CO-NR_5R_6$,
éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

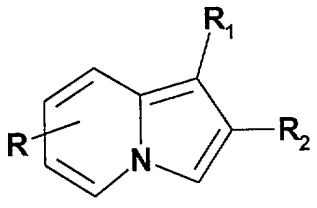
Parmi les composés de l'invention les composés particulièrement préférés sont les suivants :

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

éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

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

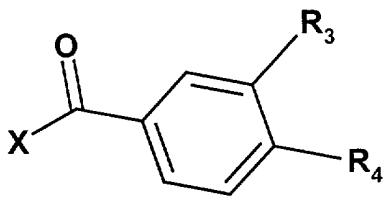
A) on condense un dérivé d'indolizine de formule II,



(II)

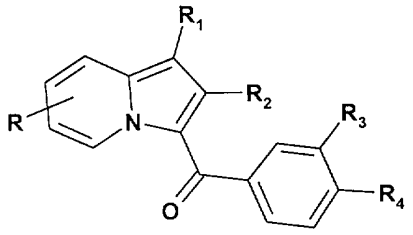
dans laquelle R, R_1 et R_2 ont la signification donnée pour la formule I mais lorsque R_1 représente un radical alcoxycarbonyle, R ne représente pas en position 7 un radical $-NR_5R_6$, un radical -NH-CO-Alk, un radical $-NH-CO_2$-Alk ou un radical $-NH-SO_2$-Alk,

avec un dérivé de formule III :



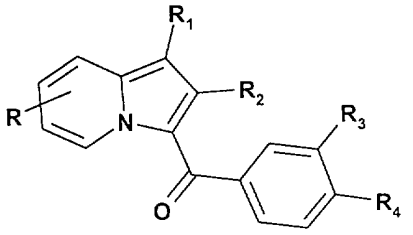
(III)

dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_3 ou R_4 représentent indifféremment un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical nitro, un radical trifluoroacétamido, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, pour obtenir les composés de formule Ia, Ib ou Ic :



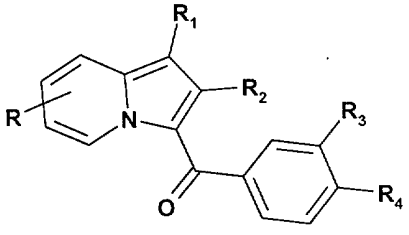
(Ia)

R_3 ou R_4 = $-NO_2$



(Ib)

R_3 ou R_4 = $-CO_2$Alkyl

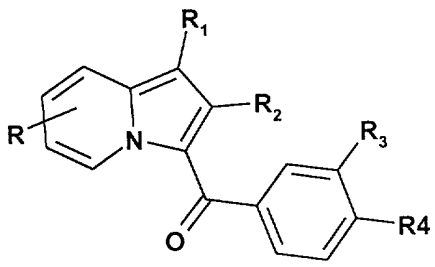


(Ic)

R_3 ou R_4 = $-NH-COCF_3$

et ensuite,

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



(Id)

R_3 ou R_4 = -NH_2

dans laquelle R_3 ou R_4 représentent un radical amino,

lesquels ensuite composés de formule Id,

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

ou

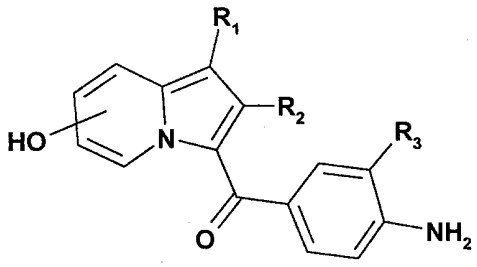
- sont soumis lorsque R ne représente pas un radical hydroxy à une acylation pour obtenir les composés de formule If pour lesquels R_4 ou R_3 représentent un radical –NH-CO-Alk,

ou

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

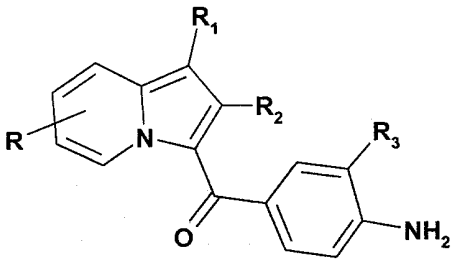
ou

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



(Ig)

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

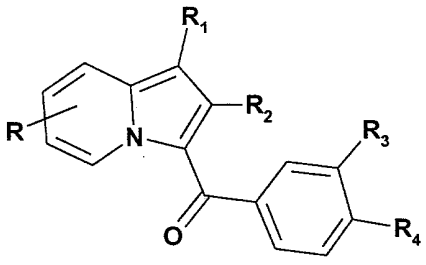


(Ih)

ou R représente un radical alcoxy ou un radical de formule -O-Alk-$COOR_7$,

ou

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

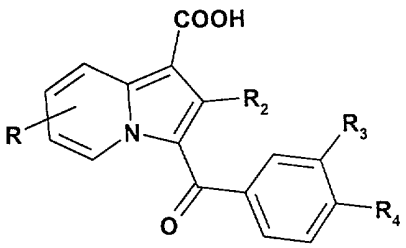


(Ii)

dans laquelle R_3 ou R_4 ont les significations données ci-dessus et R représente un radical alcoxy, un radical de formule –O-Alk-$COOR_7$ ou un radical de formule –O-Alk-NR_5R_6,

ou

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

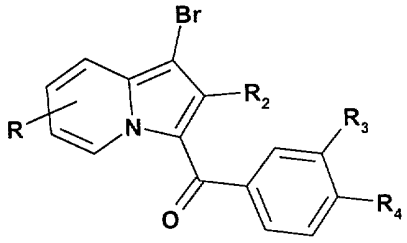


(Ij)

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

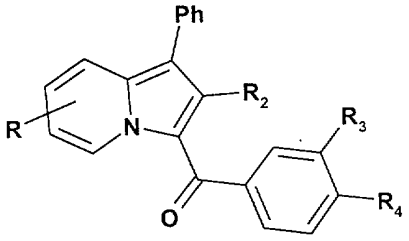
ou

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



(Ik)

lesquels composés sont ensuite soumis à un couplage avec des dérivés phénylboroniques selon les conditions de la réaction de SUZUKI décrite dans *Synth. Commun.*; (1981), vol **11**, p513 pour obtenir les composés de formule Il :



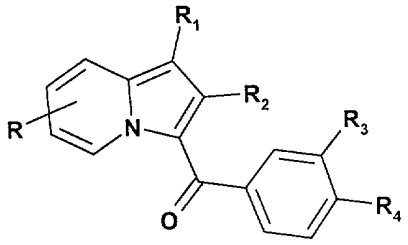
(Il)

dans laquelle R ne représente pas un atome d'halogène et R_2 et R_3 ou R_4 ont les significations données ci-dessus et R_1 représente un radical phényle substitué,

ou

g) on soumet lorsque R ne représente pas un radical hydroxy ou amino et R_3 ou R_4 représente une fonction carboxy les composés de formule Ie à un

couplage, après activation de la fonction carboxy, avec une amine de formule HNR_5R_6 ou de l'hydroxylamine pour obtenir les composés de formule Ip :

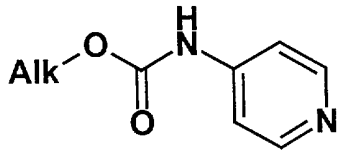


(Ip)

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

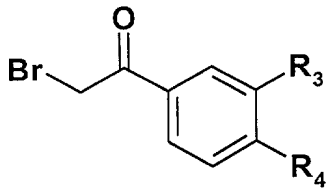
ou

B) lorsque R_1 représente un groupement électro-attracteur, R représente un radical 7-NH-CO_2-Alk on fait réagir les pyridines de formule IV :



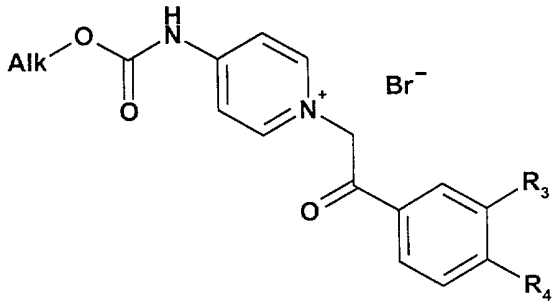
(IV)

avec une bromoacétophénone de formule V :



(V)

pour obtenir les composés de formule VI :



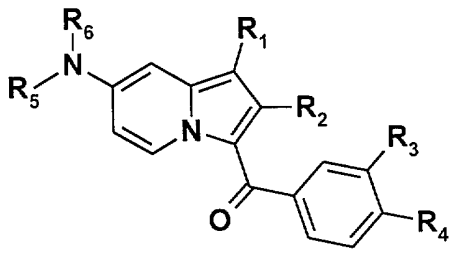
(VI)

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

ou

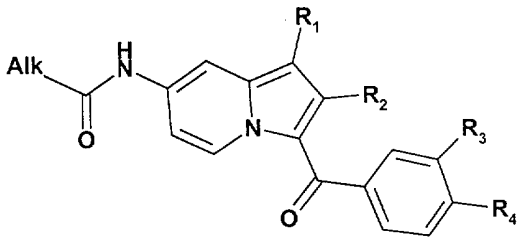
C) on soumet lorsque R représente un radical –NH-CO_2tButyle les composés de formule Ia

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



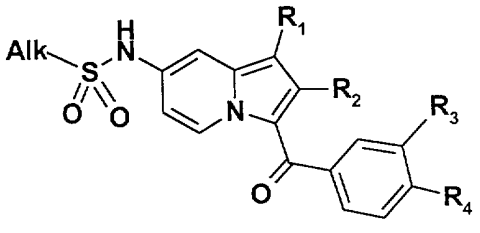
(Im)

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



(In)

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



(Io)

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

FIGURE 1
SCHEMA GENERAL DE SYNTHESE

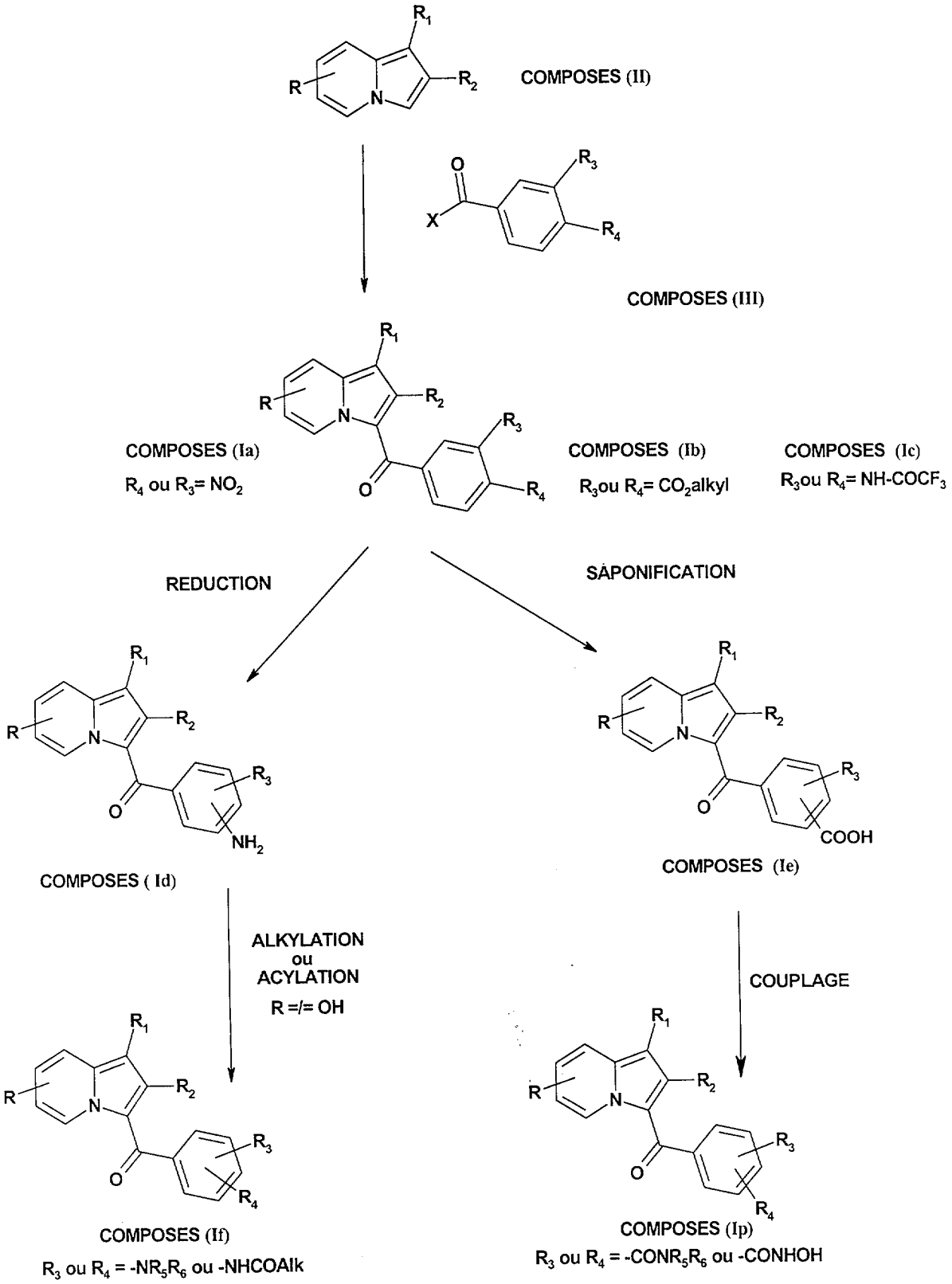


FIGURE 2

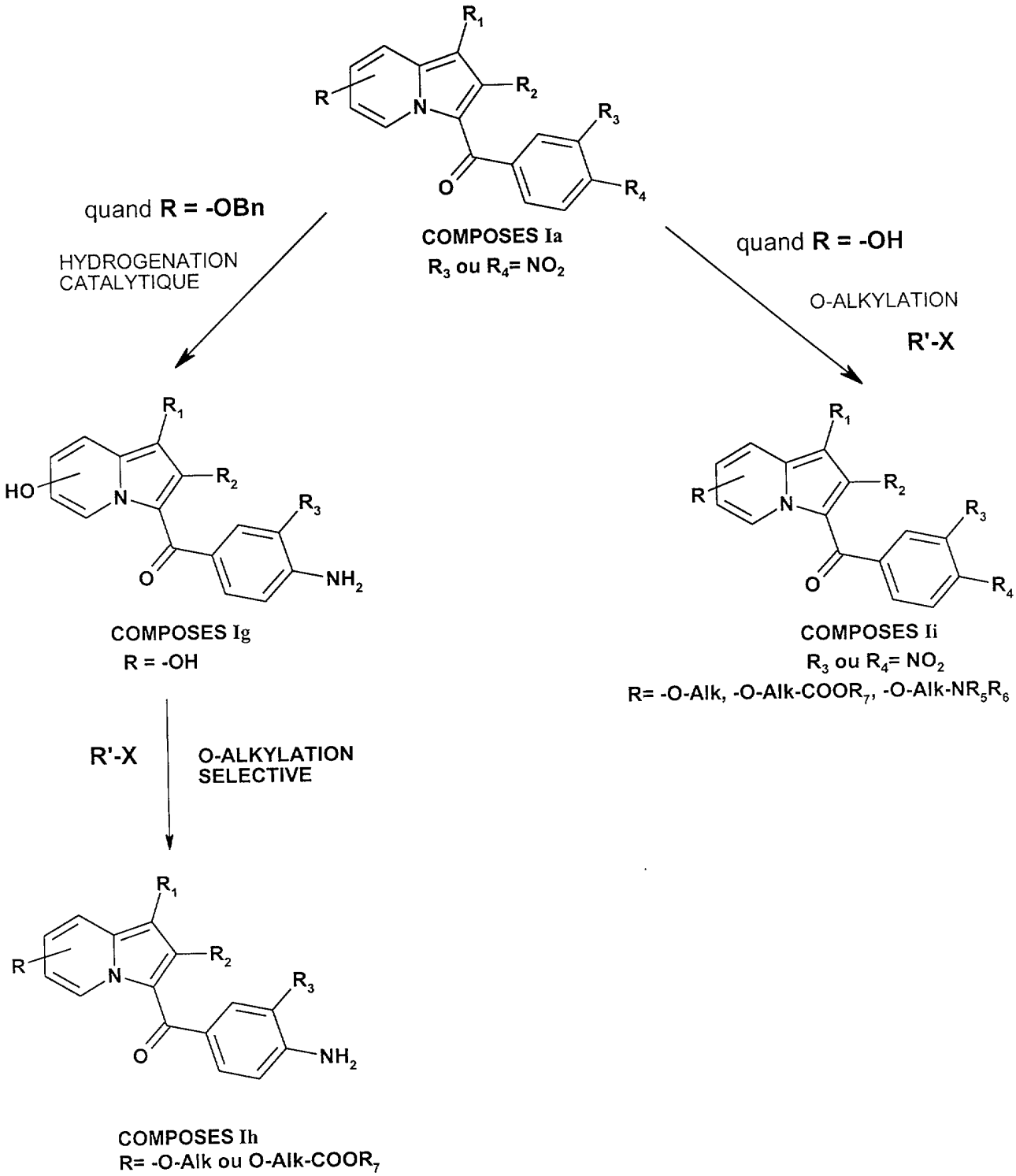
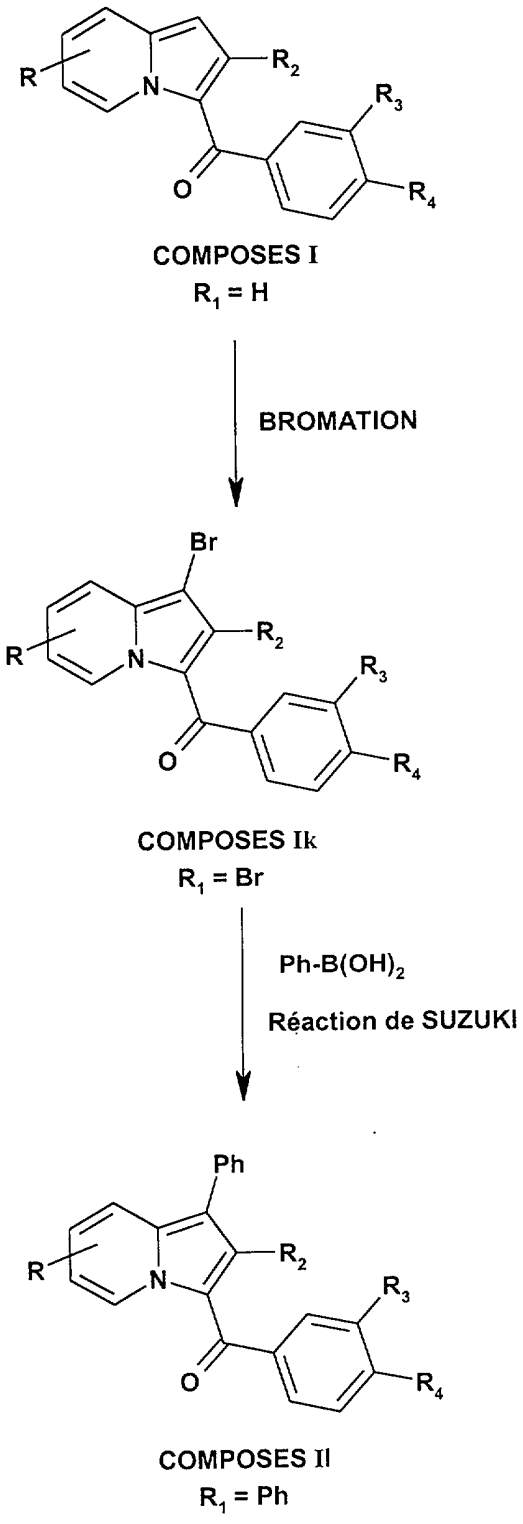

quand R = -OBn
HYDROGENATION CATALYTIQUE
COMPOSES Ia
R3 ou R4= NO2
quand R = -OH
O-ALKYLATION
R'-X
COMPOSES Ig
R = -OH
COMPOSES Ii
R3 ou R4= NO2
R= -O-Alk, -O-Alk-COOR7, -O-Alk-NR5R6
R'-X
O-ALKYLATION SELECTIVE
COMPOSES Ih
R= -O-Alk ou O-Alk-COOR7

FIGURE 3


R
N
R2
R3
R4
O
COMPOSES I
R1 = H
BROMATION
Br
COMPOSES Ik
R1 = Br
Ph-B(OH)2
Réaction de SUZUKI
Ph
COMPOSES Il
R1 = Ph

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

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

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

En faisant réagir un dérivé d'indolizine de formule II avec un dérivé de chlorure d'alcoxycarbonylbenzoyle de formule III, on obtient les composés de formule Ib dans laquelle R_3 ou R_4 représente un radical alcoxycarbonyle. En soumettant ces derniers composés à une saponification on obtient les composés de formule Ie dans laquelle R_3 ou R_4 représente un radical carboxy.

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

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

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

pression, les composés de formule Ig, où R représente un radical hydroxy et R_3 ou R_4 représente un radical amino.

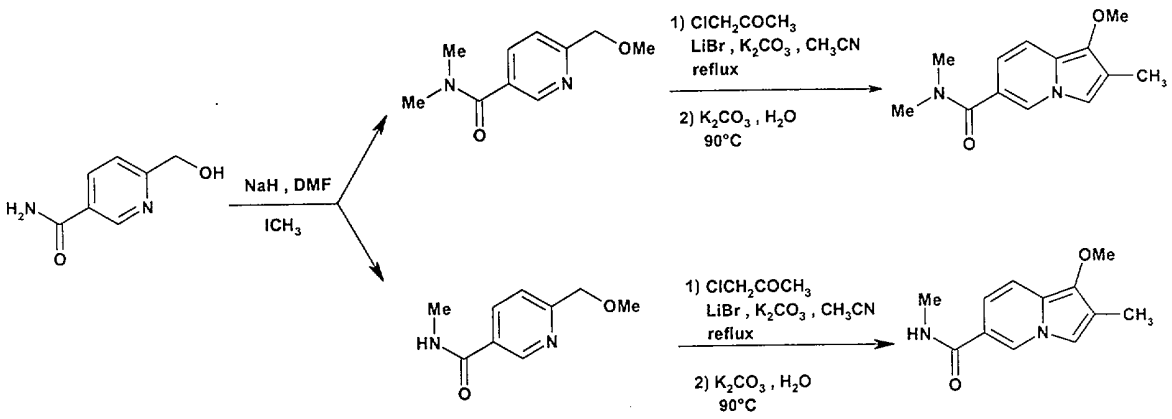
En soumettant les composés de formule Ig à une O-alkylation sélective, on obtient les composés de formule Ih dans laquelle R représente un radical alcoxy linéaire de 1 à 5 atomes de carbone, un radical -O-Alk-$COOR_7$.

Comme représenté dans la figure 2, à partir des composés de formule Ia dans laquelle R représente un radical hydroxy et R_3 ou R_4 représentent un radical nitro, on peut obtenir, en soumettant ces composés à une O-alkylation, les composés de formule Ii, ou R représente un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical de formule –O-Alk-$COOR_7$ ou un radical de formule –O-Alk-NR_5R_6 et R_3 ou R_4 représente un radical nitro.

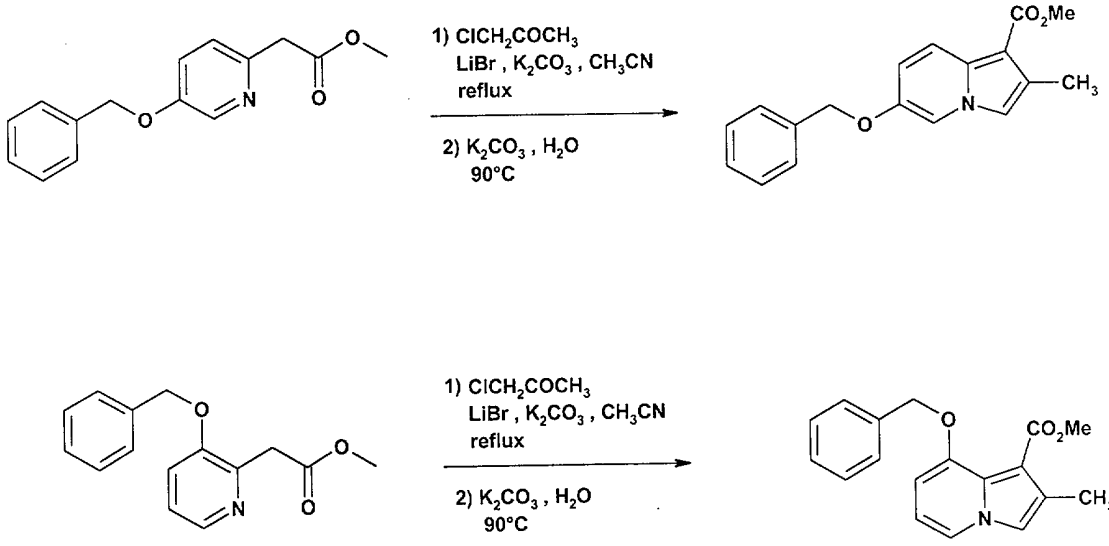
Pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle R_1 est un radical carboxy on soumet les composés de formule Ia dans laquelle R_1 est un radical alcoxycarbonyl à une saponification.

Comme représenté dans la figure 3, à partir des composés de formule I dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène et R, R_3 ou R_4 ont les significations données dans la formule générale, on peut obtenir par bromation les composés de formule Ik, ou R_1 représente un atome de brome et R_3 ou R_4 ont les significations données dans la formule générale. Ces derniers composés Ik soumis à un couplage de type Suzuki avec des dérivés phénylboroniques conduisent aux dérivés de formule Il, ou R_1 est un radical phényle diversement substitué et R, R_3 ou R_4 ont les significations données dans la formule générale.

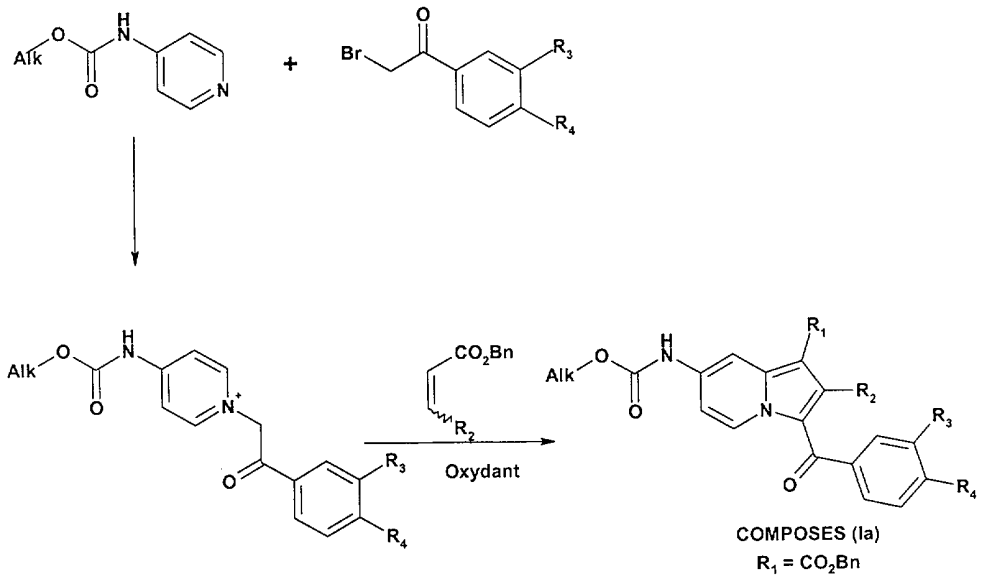
Les composés de formule II, lorsque R_1 représente un radical méthoxy, R_2 représente un radical méthyle et R représente un radical –CONHMe ou –$CONMe_2$ sont préparés selon les schémas de synthèse suivants en utilisant la réaction de Tschitschibabin (*Synthesis*, (1975), p209) pour préparer les indolizines :



Les composés de formule II, lorsque R_1 représente un radical $-CO_2CH_3$, R_2 représente un radical méthyle et R soit un radical benzyloxy en position 6 soit un radical benzyloxy en position 8, sont préparés également en utilisant la réaction de Tschitschibabin selon les schémas de synthèse suivants :



Les composés de formule Ia dans lesquels R représente un radical de formule –NH-COO-Alk en position 7 et R_1 est un groupement électro-attracteur tel que benzyloxycarbonyl sont préparés selon des méthodes connues de cycloaddition [*J. Heterocyclic Chem.*, (2001), **38**, 853-857].



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

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

De manière générale, les récepteurs FGFs sont impliqués de façon importante par l'intermédiaire de sécrétions autocrines, paracrines ou juxtacrines dans les phénomènes

de dérégulation de la stimulation de la croissance des cellules cancéreuses. De plus, les récepteurs FGFs affectent l'angiogénèse tumorale qui joue un rôle prépondérant à la fois sur la croissance de la tumeur mais aussi sur les phénomènes de métastasisation.

L'angiogénèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires à partir de vaisseaux préexistants ou par mobilisation et différentiation 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 récepteur FGF-1 ou a-FGF et le récepteur FGF-2 ou b-FGF. Ces deux facteurs induisent la prolifération, la migration et la production de protéases par les cellules endothéliales en culture et la néo-vascularisation *in vivo*. Les récepteurs a-FGF et b-FGF interagissent avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de deux classes de récepteurs, les récepteurs de haute affinité à activité tyrosine kinase (FGFs) et les récepteurs de basse affinité de type héparane sulfate protéoglycane (HSPGs) situés à la surface des cellules et dans les matrices extracellulaires. Alors que le rôle paracrine de ces deux facteurs sur les cellules endothéliales est largement décrit, les a-FGF et b-FGF pourraient également intervenir sur ces cellules à travers un processus autocrine. Ainsi, les a-FGF et b-FGF et leurs récepteurs représentent des cibles très pertinentes pour les thérapies visant à inhiber les processus d'angiogénèse (Keshet E, Ben-Sasson SA.,. *J. Clin. Invest*, (1999), vol 501, pp104-1497 ; Presta M, Rusnati M, Dell'Era P, Tanghetti E, Urbinati C, Giuliani R et al, *New York: Plenum Publishers*, (2000), pp7-34, Billottet C, Janji B, Thiery J.P., Jouanneau J, Oncogene, (2002) vol 21, pp8128-8139).

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

Les a-FGF et b-FGF jouent un rôle important dans la croissance et le maintien des cellules de la prostate. Il a été montré à la fois dans des modèles animaux et chez

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

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

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

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

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

De manière plus particulière il a été montré dans les cellules CLL (chronic lymphocytic leukemia) que le b-FGF induit une augmentation de l'expression de protéine anti apoptotique (Bcl2) conduisant à une augmentation de la survie de ces cellules et participe donc de manière importante à leur cancérisation. De plus, les taux de b-FGF mesurés dans ces cellules sont très bien corrélés avec le stade d'avancement

clinique de la maladie et la résistance à la chimiothérapie appliquée dans cette pathologie (fludarabine). Ainsi, un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs, comme les composés de la présente invention, peut représenter une thérapie de choix soit seul soit en association avec la fludarabine ou d'autres produits actifs dans cette pathologie (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), vol 207, pp106-190 ; Gabrilove JL, *Oncologist*, (2001), vol 6, pp4-7).

Il existe une corrélation entre le processus d'angiogénèse de la moelle osseuse et les "extramedullar disease" dans les CML (chronic myelomonocytic leukemia). Différentes études démontrent que l'inhibition de l'angiogénèse, en particulier par un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs, pourrait représenter une 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 l'athérosclérose et dans la resténose après angioplastie et endoarterectomie.
Des études *in vivo* montrent, après lésion de la carotide par "balloon injury", une production locale de a-FGF et de b-FGF. Dans ce même modèle un anticorps neutralisant anti FGF2 inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et diminue ainsi l'hypertrophie intimale.
Une protéine chimérique FGF2 liée à une molécule telle que la saporine inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires *in vitro* et l'hypertrophie intimale *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 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-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 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 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 etant 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 le b-FGF est le facteur stimulant majeur de l'hypertrophie des myocyte cardiaque dans cette pathologie (Schultz JeJ, Witt SA, Nieman ML, Reiser PJ, Engle SJ, Zhou M et al., *J.Clin. Invest.*, (1999), vol 19, pp104-709).
Ainsi un composé, comme les composés de la présente invention, possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs représente une thérapie de choix dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et toute autre pathologie associée à une dégénérescence du tissu cardiaque. Ce traitement pourrait être réalisé seul ou en association avec les traitements courants (beta-bloquants, diurétiques, antagonistes d'angiotensine, antiarrythmiques, 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 FGFs représente une thérapie de choix soit seul soit en association avec des composés antagonistes d'autres facteurs de croissance impliqués dans ces pathologies comme le VEGF.

L'arthrite rhumatoïde (RA) est une maladie chronique avec une étiologie inconnue. Alors qu'elle affecte de nombreux organes, la forme la plus sévère de RA est une inflammation synoviale des articulations progressive aboutissant à la destruction. L'angiogénèse semble affecter de manière importante la progression de cette

pathologie. Ainsi le a-FGF et le b-FGF ont été détectés dans le tissu synovial et dans le fluide articulaire de patients atteints de RA, indiquant que ce facteur de croissance intervient dans l'initiation et / ou la progression de cette pathologie. Dans des modèles de AIA (adjuvant-induced model of arthritis) chez le rat, il a été montré que la sur-expression de b-FGF augmente la sévérité de la maladie alors qu'un anticorps neutralisant anti b-FGF bloque la progression de la RA (Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irisa T et al., *J.Immunol.*, (2002), vol 57, pp 168-450 ; Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, *Rheumatol*, (1999), vol.20, pp38-714). Ainsi les composés selon l'invention représentent une thérapie de choix dans cette pathologie.

Les IBD (inflammatory bowel disease) comprennent deux formes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : les UC (ulcerative colitis) et la maladie de Crohn's (CD). Les IBD sont caractérisées par une dysfonction immunitaire se traduisant par une production inappropriée de cytokines inflammatoires induisant l'établissement d'un système micro-vasculaire local. Cette angiogénèse d'origine inflammatoire a pour conséquence une ischémie intestinale induite par vasoconstriction. Des taux circulants et locaux de b-FGF importants ont été mesurés chez des patients atteints de ces pathologies (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiyama 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.

Les récepteurs FGF-1 2 et 3 sont impliqués dans les processus de chronogénèse et osteogénèse. Des mutations conduisant à l'expression de FGFRs toujours activés ont été reliées à un grand nombre de maladies génétiques humaines se traduisant par des malformations du squelette comme les syndromes de Pfeiffer, Crouzon, Apert, Jackson-Weiss et Bear-Stevenson cutis gyrata. Certaines de ces mutations affectant plus particulièrement le récepteur FGF-3 conduisent notamment à des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia); ACH étant la forme la plus courante de nanisme. D'un point de vue biochimique l'activation soutenue de ces récepteurs s'effectue par une dimérisation du récepteur en absence de ligand (Chen L., Adar R. , Yang X. Monsonego 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 de la liaison du

b-FGF au récepteur FGF et inhibant ainsi la dimérisation du récepteur représentent une thérapie de choix dans ces pathologies.

Par ailleurs on connaît que le tissu adipeux est un des rares tissus qui chez l'adulte peut se développer ou régresser. Ce tissu est très vascularisé et un réseau très dense de micro vaisseaux entoure chaque adipocyte. Ces observations ont conduit à tester l'effet d'agent anti angiogéniques sur le développement du tissu adipeux chez l'adulte. Ainsi il apparaît que dans des modèles pharmacologiques chez la souris ob/ob, l'inhibition de 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). Ainsi un composé antagoniste des récepteurs FGFs possédant une activité anti angiogénique puissante peuvent représenter une thérapie de choix dans les pathologies liées à l'obésité.

Grâce à leur faible toxicité et leurs propriétés pharmacologiques et biologiques, les composés de la présente invention trouvent leur application dans le traitement de tout carcinome ayant un degré de vascularisation important (poumon, sein, prostate, œsophage) ou induisant des métastases (colon, estomac, mélanome) ou étant sensibles au a-FGF ou au b-FGF de manière autocrine ou enfin dans des pathologies de type lymphomes et leucémies. Ces composés représentent une thérapie de choix soit seul soit en association avec une chimiothérapie adaptée. Les composés selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose, la resténose post angioplastie dans le traitement des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires et l'hypertrophie cardiaque ou de complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques. Les composés selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD. Enfin les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia), comme également dans le traitement de l'obésité.

Les produits selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de la dégénérescence maculaire. Un caractère majeur de la perte de la vision chez l'adulte est la néo-vascularisation et les hémorragies consécutives qui causent des désordres fonctionnels importants au niveau de l'œil et qui se traduisent par une cécité précoce. Récemment, l'étude des mécanismes impliqués dans les phénomènes de néo-vascularisation oculaire a permis de mettre en évidence l'implication de facteur pro-

angiogéniques dans ces pathologies. En mettant en œuvre un modèle de néoangiogenèse choroidienne induite par laser il a été possible de confirmer que les produits selon l'invention permettent également de moduler la néo- vascularisation de la choroïde.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PREPARATIONS

Préparations I et II

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

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

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

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

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

Les deux fractions recueillies sont ensuite évaporées.

A) Première fraction : **Préparation I**

6-(méthoxyméthyl)-*N,N*-diméthylnicotinamide

On obtient 1,27g d'une huile jaune

Rendement : 31%

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

B) Deuxième fraction : **Préparation II**

6-(méthoxyméthyl)-*N*-méthylnicotinamide

On obtient 1,06g d'une huile jaune

Rendement : 28%

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

Préparation III

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

A une solution de 547mg (6,29 m.moles) de bromure de lithium dans 10ml d'acétonitrile on ajoute 501µl (6,29 m.moles) de chloroacétone et agite 15minutes à

température ambiante puis on ajoute 0,94g (4,84 m.moles) de 6-(méthoxyméthyl)-*N*,*N*-diméthylnicotinamide, obtenu à la préparation I, dissout dans 10ml d'acétonitrile et chauffé à reflux 24 heures.

Le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est repris par 20ml d'eau et lavé à l'éther éthylique. Aprés décantation, on récupère la phase aqueuse, on ajoute 1,34g (9,71 m.moles) de carbonate de potassium et on chauffe à 80°C pendant 2 heures. On ajoute de l'acétate d'éthyle, on décante, on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on séche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite.

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

Aprés évaporation on recueille 960mg d'un solide jaune.
Rendement : 67%
Point de fusion : 112,5°C

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

Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que le composé de la préparation III en utilisant la réaction de Tschitschibabin, en partant de 710mg de 6-(méthoxyméthyl)-*N*-méthylnicotinamide obtenu dans la préparation II et de chloroacétone. On obtient 1,03g d'un solide jaune.
Rendement : 84%
Point de fusion : 127°C

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

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

On obtient 19,11g d'un solide jaune.
Rendement : 65%
Spectrométrie de Masse (Mode ES+) MH+ = 296

Préparation VI

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

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

Rendement : 69%

Point de fusion : 143°C

EXEMPLES

Exemples 1 et 2

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

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

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

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

On évapore ensuite chacune des deux fractions :

A) PREMIERE FRACTION

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

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

Rendement : 28%

Point de fusion : 125°C

B) DEUXIEME FRACTION

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

On obtient 7,68g d'un solide orange.
Rendement : 31%
Point de fusion : 150°C

Exemples 3 à 9

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

TABLEAU I

Exemple	R	R_1	R_2	R_3	R_4	Rendement (%)	Point de Fusion (°C) ou Specto de Masse (Mode ES+)
3	6*-O-Bn	CO_2Me	Me	OMe	NO_2	93	179 °C
4	7*-Me	CO_2Me	Me	OMe	NO_2	85	152 °C
5	6*-CONHMe	OMe	Me	OMe	NO_2	97,5	MH+ = 398,2
6	6*-CONHMe	OMe	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	56	241 °C
7	6*-$CONMe_2$	OMe	Me	OMe	NO_2	95	128 °C
8	6*-$CONMe_2$	OMe	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	78,5	MH+ = 506,2
9	6*-OMe	OMe	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	60	MH+ = 465,1

* = position
Bn = benzyle
Me = méthyle

Exemple 10

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

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

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

Rendement : 88%

Point de fusion : 73°C

Exemples 11 et 12

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

TABLEAU II

Exemple	R	R_1	R_2	R_3	R_4	Rendement (%)	Point de Fusion (°C)
11	8-OCH_2CO_2Et	CO_2Me	Me	OMe	NO_2	98	191
12	8-$O(CH_2)_2NMe_2$	CO_2Me	Me	OMe	NO_2	55	186

Exemple 13

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

ETAPE A

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

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

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

Rendement : 92%

Point de fusion : 161°C

ETAPE B

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

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

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

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

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

Rendement : 98%

Point de fusion : 166°C

ETAPE C

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

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

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

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

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

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

Rendement : 93,5%

Point de fusion : 169°C

<u>Exemple 14</u>

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

Ce composé est obtenu en procédant selon la préparation décrite dans l'exemple 13 Etape C, par couplage de type Suzuki de la (3-méthoxy-4-nitrophényl)(1-bromo-2-méthylindolizin-3-yl) méthanone avec l'acide 3-méthoxyphénylboronique.
On obtient 6,52g d'une poudre orange.
Rendement : 95%
Point de fusion : 65°C

Exemple 15

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

ETAPE A

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

On ajoute 2,90g (10,6 m.moles) de 2-bromo-1-(3-méthoxy-4-nitrophényl)-1-éthanone [décrit dans *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1962), pp2255-2261] par portion à 2,07g (10,6 m.moles) de 4-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pyridine [décrit dans *Tetrahedron* ; (2001), vol 57(43), pp9033-9044] en suspension dans 10ml d'acétonitrile et 20ml d'acétone. Le milieu réactionnel devient homogène en agitant à température ambiante puis une précipitation apparaît. On agite 1 heure à température ambiante. Le précipité formé est filtré, lavé à l'acétone et séché. On obtient 4,60g d'une poudre blanche.
Rendement : 93%
Point de fusion : 224°C

ETAPE B

A une solution de 5,0g (10,67 m.moles) de bromure de 4-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl) amino]-1-[2-(3-méthoxy-4-nitrophényl)-2-oxoéthyl]pyridinium dans 40ml diméthyl-formamide, on ajoute successivement 9,4g (53,38 m.moles) de crotonate de benzyle, 1,8ml (12,8 m.moles) de triéthylamine et 3,7g (42,68 m.moles) d'oxyde de manganèse. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 90 °C pendant 4 heures puis filtré sur lit de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est versé sur de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/acétate d'éthyle (95/5 à 70/30). On obtient 2,6g d'une poudre orange.
Rendement : 44%

Point de fusion : 95°C

Exemple 16

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

ETAPE A

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

Ce composé est préparé selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 15 Etape A par quaternisation de 1,21g (7,33 m.moles) de 4-pyridinylcarbamate d'éthyle [décrit dans *J. Chem. Soc.*; (1962), 2379-2381] avec la 2-bromo-1-(3-méthoxy-4-nitrophényl)1-éthanone dans le dichlorométhane. On obtient 3,24g d'un précipité blanc.

Rendement : 100%

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

ETAPE B

Ce composé est préparé selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 15 Etape B à partir de 1,8g (4,1 m.moles) de bromure de 4-[*N*-(éthoxycarbonyl)amino]-1-[2-(3-méthoxy-4-nitrophényl)-2-oxoéthyl]pyridinium avec le crotonate de benzyle en présence d'oxyde de manganèse comme oxydant. On obtient 573mg d'une poudre jaune.

Rendement : 26%

Point de fusion : 182°C

Exemple 17

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

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

silice et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec dichlorométhane-méthanol (97-3). On obtient 6,3g d'un solide rouge.
Rendement : 92%
Point de fusion : 260-274°C (décomposition)

Exemple 18

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

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

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

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

On obtient 994mg d'un solide orange.
Rendement : 61 %
Point de fusion : 227 °C

Exemple 19

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

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

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

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

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

Rendement : 24 %

Point de fusion : 221 °C

Exemple 20

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

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

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

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

Rendement : 64 %

Point de fusion : 117 °C

Exemple 21

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

Ce composé est obtenu selon le même procédé que le composé de l'exemple 17 par déprotection de la fonction amino de 849 mg (1,48 m.mole) de [7-[(*N-tert*-butoxycarbonyl)(*N*-méthyl)amino]-3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de benzyle avec de l'acide trifluoroacétique.

On obtient 549mg d'une poudre orange.

Rendement : 78%

Point de fusion : 228°C

Exemple 22

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

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

Rendement : 81 %

Point de fusion : 167 °C

Exemple 23

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

A 460mg (1,1 m.mole) de (3-méthoxy-4-nitrophényl)[1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylindolizin-3-yl] méthanone, composé de l'exemple 13, dans 9ml d'éthanol, on ajoute 92mg de Pd/C à 10% puis 1,12ml (10,05 m.moles) de cyclohexène et on chauffe à reflux 4 heures. Le milieu réactionnel est refroidi, filtré sur talc et lave le catalyseur au dichlorométhane. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de toluène et d'acétate d'éthyle (9-1 puis 8-2).

On obtient 400mg d'une poudre jaune.

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

Rendement : 94%

Point de fusion : 222,5°C

Exemples 24 à 29

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

TABLEAU III

Exemple	R	R_1	R_2	R_3	R_4	Rdt (%)	Sels	Point de fusion °C
24	H	Ph-3-OMe	Me	OMe	NH_2	94	HCl, 0,35 H_2O	219
25	6-CONHMe	OMe	Me	OMe	NH_2	97	HCl, 0,6 H_2O	231
26	6-$CONMe_2$	OMe	Me	OMe	NH_2	70	HCl	222,5
27	7-Me	CO_2Me	Me	OMe	NH_2	97	-	162
28	8-OMe	CO_2Me	Me	OMe	NH_2	85	HCl	190
29	8-OCH_2CO_2Et	CO_2Me	Me	OMe	NH_2	81	-	136

Exemple 30

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

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

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

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

On obtient un solide jaune (chlorhydrate)

Rendement : 80%

Point de fusion : 204°C

Exemple 31

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

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

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

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

Rendement : 91%

Point de fusion : 184°C

Exemple 32

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

Ce composé est obtenu selon le même procédé que le composé de l'exemple 31 ci-dessus par débenzylation de la fonction hydroxy et réduction de la fonction nitro, par hydrogénation catalytique sous pression du composé de l'exemple 49.

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

On obtient un solide jaune (sel de Na, $1,5H_2O$)

Rendement : 70%

Point de fusion : 214°C

Exemple 33

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

Ce composé est obtenu selon le même procédé que le composé de l'exemple 31 ci-dessus par réduction de la fonction nitro, par hydrogénation catalytique sous pression du composé de l'exemple 50.

On obtient un solide jaune salifié sous forme de sel de lithium, $2,3H_2O$

Rendement : 76%

Point de fusion : 178°C

Exemple 34

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

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

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

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

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

On obtient 470mg d'un solide jaune.

Rendement : 98%

Point de fusion : 95°C

Exemple 35

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

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

On obtient une poudre jaune.

Rendement : 84%

Point de fusion : 192°C

Exemple 36

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

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

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

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

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

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

Après séchage, on obtient 596mg d'un solide vert (sel de Na, 3,7 H_2O).

Rendement : 84%

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

Exemple 37 à 41

En procédant selon la procédure décrite ci-dessus, on synthétise les composés décrits dans le tableau IV ci-dessous par hydrogénation sous pression de l'ester benzylique de R_1 et réduction du nitro de R_3 ou R_4

TABLEAU IV

Exemple	R	R_1	R_2	R_3	R_4	Rdt %	sel	Point de fusion °C
37	7-NH_2	CO_2H	Me	OMe	NH_2	84%	Na, 1,0 H_2O	255-259
38	7-$NHCO_2Et$	CO_2H	Me	OMe	NH_2	83%	Na, 2,05 H_2O	257
39	7-$NHSO_2Me$	CO_2H	Me	OMe	NH_2	88%	Na, 2,35 H_2O	207-213
40	7-NHMe	CO_2H	Me	OMe	NH_2	42%	Na, 2,0 H_2O	209-219
41	7-NMe_2	CO_2H	Me	OMe	NH_2	83%	Na, 3,2 H_2O	222-227

Exemple 42

Acide 2-{[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-1-(méthoxycarbonyl)-2-méthyl-indolizin-6-yl]oxy}acétique

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

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

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

On obtient un solide jaune (sel de Na, 1,5H_2O)

Rendement : 68%
Point de fusion : 182°C

Exemple 43

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

A 800mg (1,79 m.mole) de [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-6-(benzyloxy)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle en solution dans 30ml de dioxanne et 10ml de méthanol on ajoute 358mg (8,95 m.moles) de soude en pastilles et on chauffe à reflux pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau et la solution obtenue est acidifiée à pH 5 avec une solution aqueuse à 10% d'hydrogénosulfate de potassium. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis séché. Les 760mg de solide jaune obtenu sont ensuite salifiés, sous forme de sel de sodium.
On obtient un solide jaune (sel de Na)
Rendement : 98%
Point de fusion : 258°C

Exemples 44 et 45

En procédant selon la procédure décrite ci-dessus, on synthétise les composés de formule Ij décrits dans le tableau V ci-dessous par saponification de la fonction ester contenue dans le substituant R_1 des composés de formule Ib avec de la soude.

TABLEAU V

Exemple	R	R_1	R_2	R_3	R_4	Rdt %	sel	Point de fusion °C
44	7-Me	CO_2H	Me	OMe	NH_2	89	Na, 1,35 H_2O	295
45	8-OMe	CO_2H	Me	OMe	NH_2	91	Na, 0,9 H_2O	201

Exemple 46

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

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

On obtient un solide jaune (disel de Na, $4H_2O$)

Rendement : 54%

Point de fusion : 273°C

Exemple 47

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

Ce composé est obtenu en procédant selon la préparation décrite dans l'exemple 46 ci-dessus, par saponification des 2 fonctions ester du composé [3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-8-(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)-2-méthylindolizin-1-yl]carboxylate de méthyle avec de la soude.

On obtient aprés salification une poudre jaune (disel de Na, $3H_2O$)

Rendement : 45%

Point de fusion : 268°C

Exemple 48

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

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

Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 13 heures puis refroidi à température ambiante, versé dans de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La solution aqueuse est acidifiée jusqu'à pH 5 par ajout d'une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium à 10%. On extrait avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium puis on la concentre sous pression réduite. Les 232mg de solide jaune sont ensuite salifiés sous forme de sel de sodium, $1,5H_2O$

Rendement : 80%
Point de fusion : 242°C

Exemples 49 et 50

En procédant selon la procédure décrite ci-dessus, on synthétise les composés de formule Ij décrits dans le tableau VI ci-dessous par saponification de la fonction ester contenue dans le substituant R_1 des composés de formule Ia avec de la soude.

TABLEAU VI

Exemple	R	R_1	R_2	R_3	R_4	Rdt %	Point de fusion °C
49	6-OBn	CO_2H	Me	OMe	NO_2	89%	193
50	8-$O(CH_2)_2NMe_2$	CO_2H	Me	OMe	NO_2	91%	198

Exemples 51

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

A 710mg (1,44 m.moles) de 5-({1-méthoxy-2-méthyl-6-[(méthylamino) carbonyl]indolizin-3-yl}carbonyl)-2-[2,2,2-trifluoroacétyl)amino] benzoate de méthyle en solution dans 12ml de dioxanne, on ajoute 3,03ml d'une solution de soude 1N. On chauffe le milieu réactionnel à 60°C pendant 16 heures, puis laisse revenir à température ambiante et concentre sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, lave à l'éther éthylique. Après décantation, on acidifie la phase aqueuse avec une solution molaire d'acide chlorhydrique et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite Les 400mg de solide jaune sont ensuite salifié sous forme de sel de sodium, 2 H_2O
Rendement : 73%
Point de fusion : 311°C

Exemples 52 et 53

En procédant selon la procédure décrite ci-dessus, on synthétise les composés de formule Ij décrits dans le tableau VII ci-dessous par hydrolyse basique de la fonction

ester et déprotection de la fonction amino contenue dans les substituant R_3 et/ouR4 des composés de formule Ic avec de la soude.

TABLEAU VII

Exemple	R	R_1	R_2	R_3	R_4	Rdt %	sel	Point de fusion °C
52	6-$CONMe_2$	OMe	Me	CO_2H	NH_2	80	Na, $3H_2O$	288
53	6-OMe	OMe	Me	CO_2H	NH_2	31	Na, $4,4H_2O$	318

Exemple 54

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

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

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

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

Rendement : 67%

Point de fusion : 156°C

Exemple 55

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

Ce composé est obtenu en procédant selon la préparation décrite dans l'exemple 55 ci-dessus, par couplage de l'hydroxylamine sur la fonction acide du composé 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl] benzoate de sodium aprés activation de celle-ci au BOP

On obtient une poudre jaune.

Rendement : 71%
Point de fusion : 205°C

Exemple 56

Etude de la liaison ^{125}I – b-FGF au Récepteur purifié FGF R α IIIc par méthode de scintillation de proximité

Des plaques NBS (NBS plate 96 well solid white CORNING 3600) sont coatées avec 100 µl de gélatine 0.1 % par puit, 2 heures à 37°C. Au terme de l'incubation, on élimine le coating, on rinçe et on sèche bien les plaques. On distribue 100 µl de tampon de binding (Tampon Bis Tris 40 mM pH 7.0) dans les plaques.

Les dilutions des composés de l'invention sont réparties dans les puits à raison de 10 µl / puit. On distribue ensuite 10 µl / puit de b-FGF (AMERSHAM ARM 35050) et 10 µl / puit de FGF R α III c (R&D Systems 658 FR). On ajoute après 10 µl / puit de ^{125}I – bFGF (Dupont NEN NEX 268 – Activité spécifique > 70 µCi) et 50 µl / puit des billes SPA (AMERSHAM RPQN 00019). On agite quelques secondes la plaque et on l'incube 60 minutes à 37°C et à l'abri de la lumière.

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

Les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10^{-6}M et 10^{-9}M.

Exemple 57

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

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

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

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

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

Après adhésion des cellules pendant 6 heures à 37 °C en présence de 5% CO_2, le milieu est remplacé par du RPMI 1640 0.1 % SVF + Glutamine +HE.

Pour la dérivatisation, on utilise comme contrôle négatif 0.1 % SVF, comme contrôle positif 0 % SVF et comme témoin 0.1 % SVF + 30 ng/ml de b-FGF ou 10 ng/ml de a-FGF. On incube ensuite 24 heures à 37 °C en présence de 5 % CO_2.

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

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

Exemple 58

Modèle d'angiogenèse in-vitro

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

Ensemencer les cellules endothéliales veineuses humaines (HUVEC ref:C-015-10C - cascade Biologics, INC) ou artérielles de porc (PAEC) à 15.10^3 cellules/puits dans 400 µl de milieu EBM (Clonetics C3121) + 2% FBS + hEGF 10 µg/ml pour les HUVEC et DMEM + 3% SVF + Glutamine 2 mM + Sodium pyruvate 1 mM + Acides Aminés Non Essentiels 1% (GIBCO) pour les PAEC.

Stimuler avec le b-FGF (TEBU/Peprotech) 10 ng/ml ou le a-FGF (TEBU/Peprotech) 10 ng/ml en présence ou non des produits de l'invention pendant 24h à 37°C en présence de 5% CO_2.

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

Pour le test d'angiogénèse in vitro induite par le b-FGF ou le a-FGF, les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10^{-7}M et10^{-11}M.

Exemple 59

Modèle d'angiogenèse inflammatoire chez la souris

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

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

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

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

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

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

Les peaux sont ensuite prélevées et mises à sécher pendant 48 heures dans une étuve à 56°C. Les tissus secs sont pesés et mis dans 1.8 ml de tampon digestif (dithiothreitol 2 mM, Na_2HPO_4 20mM, EDTA 1 mM, papaïne 12U/ml) pendant 24 heures.

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

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

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

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

Exemple 60

Modèle d'angiogenèse MATRIGEL chez la souris

Le modèle décrit par Passaniti and al. (*Laboratory Investigation* (1992) 67 (4) pp519-524) permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler l'apparition de l'angiogenèse spécifiquement induite par le bFGF. A du Matrigel (Beckton Dickinson) maintenu sous forme liquide à 4°C est ajouté du FGF2 (Peprotecch) à raison de 300 ng/ml. Après homogénéisation, le mélange (0.5ml) est injecté par voie sous-cutanée dans le bas du dos de souris noires femelles(C57/Bl6) de 20g environ préalablement anesthésiées avec du pentobarbital sodique (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) par voie intrapéritonéale. Les animaux sont traités par gavage. Après 5 jours les souris sont à nouveau anesthésiées et la peau du bas du dos est prélevée, à ce stade, les différences qualitatives de vascularisation du granulome sont évaluées (scorées) et les granulomes sont photographiés. Un dosage de DNA dans les granulomes est ensuite effectué pour quantifier la cellularité de celui-ci. Pour cela, les granulomes isolés sont digérés par de la collagénase (3mg/ml) toute une nuit à 37°C. Après centrifugation à 850 g durant 10 min, le surnageant est écarté et le culot est remis en solution dans 1.2 ml de tampon PBS contenant 1 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$ et 5 mM de glucose. La quantité de DNA présente est mesurée à l'aide d'un kit (Cyquant-GR®, Molecular probe) suivant les instructions du fournisseur.

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

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

vascularisation des granulomes est alors évaluée. Les niveaux de vascularisation sont compris entre une valeur 0 et 5.

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

Exemple 61

Modèle d'angiogenèse tumorale chez la souris

Ce modèle permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler l'apparition de l'angiogenèse spécifiquement induite par le développement tumoral. Des souris C56/Bl6 de 20g environ sont anesthésiées avec du pentobarbital sodique (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) par voie intrapéritonéale. Les tumeurs sont établies par injection sous cutanée sur le dos de cellules Lewis Lung de souris à raison de 2 10^5 cellules/souris. Après 5 jours, les souris sont traitées tous les jours par gavage. La taille des tumeurs est mesurée 2 fois par semaine durant 21 jours et le volume tumoral est calculé en utilisant la formule : $[\pi/6(\omega_1 \times \omega_2 \times \omega_2)]$, où ω_1 représente le plus grand diamètre et ω_2 représente le plus petit diamètre.

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

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

Exemple 62

Effet sur la Thrombopénie

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

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

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

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

Exemple 63

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

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

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

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

14 jours après, les souris sont sacrifiées et les yeux énucléés et fixés dans un tampon contenant 3.5% de Formalin™, enrobés dans du Tissue TeK™ (Miles

Laboratories, Naperville, Illinois) et congeler dans l'azote liquide de manière à pouvoir réaliser des coupes à l'aide d'un cryostat.

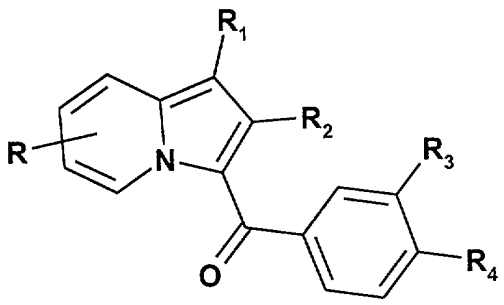
La quantification de la néo-vascularisation choroïdienne a été réalisée par une étude morphométrique quantitative permettant d'évaluer l'épaisseur du réseaux de néo-vaisseaux présents au niveau de la choroïde, à l'aide d'un système d'analyse d'image assisté par un ordinateur (Olympus Micro Image version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

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

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

REVENDICATIONS

1. Derivés d'indolizine de formule I :



(I)

dans laquelle :

- **R** sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical méthyle, un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2-Alk$
  - $-NH-CO-Alk$
  - $-NH-CO_2-Alk$
  - $-O-Alk-COOR_7$
  - $-O-Alk-NR_5R_6$
  - $-O-(CH_2)_n-Ph$
  - $-CO-NR_5R_6$

  où
  - Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
  - n représente un nombre entier de 0 à 5,
  - R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
  - R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
  - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

- $\mathbf{R_1}$ représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- $\mathbf{R_2}$ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone,
- $\mathbf{R_3}$ et $\mathbf{R_4}$ identiques ou différents représentent chacun un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, ou un radical de formule :
  - $-NR_5R_6$
  - -NH-CO-Alk
  - $-NH-CO-CF_3$
  - $-CO-NR_5R_6$
  - -CO- NHOH

  où
    - Alk, R_5 et R_6 ont la signification donnée précédemment pour R,

à condition toutefois que lorsque R représente un atome d'hydrogène, R_1 ne représente pas un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, sauf dans le cas ou R_3 ou R_4 représente un radical $-CO-NR_5R_6$ ou un radical –CO-NHOH,
éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

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

- **R** sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2-Alk$
  - -NH-CO-Alk
  - $-NH-CO_2-Alk$

- -O-Alk-$COOR_7$
- -O-Alk-NR_5R_6
- -$CO-NR_5R_6$

où

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

- **R_1** représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- **R_2** représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone,
- **R_3** et **R_4** identiques ou différents représentent chacun un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical de formule
  - -NR_5R_6
  - -NH-CO-Alk
  - -CO- NR_5R_6
  - -CO- NHOH

  où
  - Alk, R_5 et R_6 ont la signification donnée précédemment pour R,

à condition toutefois que lorsque R représente un atome d'hydrogène, R_1 ne représente pas un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, sauf dans le cas ou R_3 ou R_4 représente un radical –$CO-NR_5R_6$ ou un radical –CO-NHOH,
éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

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

- **R** sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :
  - $-NR_5R_6$
  - $-CO-NR_5R_6$
- $\mathbf{R_1}$ représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone
- $\mathbf{R_2}$ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone
- $\mathbf{R_3}$ et $\mathbf{R_4}$ identiques ou différents représentent chacun un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical hydroxy, ou un radical de formule $CO-NR_5R_6$

à condition toutefois que lorsque R représente un atome d'hydrogène, R_1 ne représente pas un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical carboxy, sauf dans le cas ou R_3 ou R_4 représente un radical $-CO-NR_5R_6$,
éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

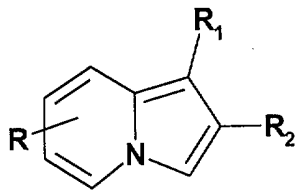
4. Derivés d'indolizine de formule I, selon l'une des revendications 1 à 3 choisis parmi les composés suivants :

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

éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

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

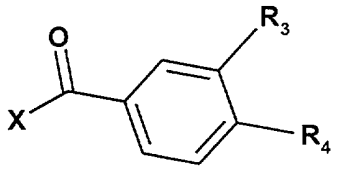
A) on condense un dérivé d'indolizine de formule II :



(II)

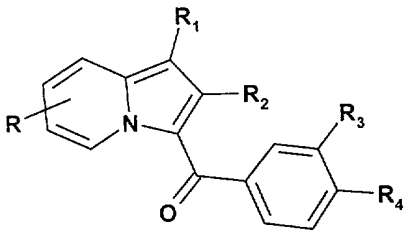
dans laquelle R, R_1 et R_2 ont la signification donnée pour la formule I mais lorsque R_1 représente un radical alcoxycarbonyle, R ne représente pas en position 7 un radical $-NR_5R_6$, un radical -NH-CO-Alk, un radical $-NH-CO_2$-Alk ou un radical $-NH-SO_2$-Alk,

avec un dérivé de formule III :



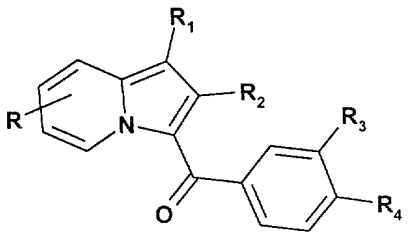
(III)

dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_3 ou R_4 représentent indifféremment un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical nitro, un radical trifluoroacétamido, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, pour obtenir les composés de formule Ia, Ib ou Ic,



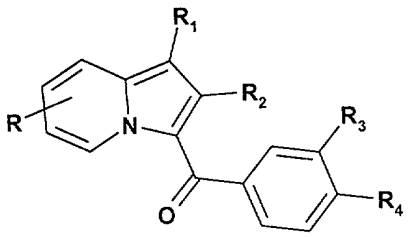
(Ia)

R_3 ou R_4 = $-NO_2$



(Ib)

R_3 ou R_4 = $-CO_2Alkyl$

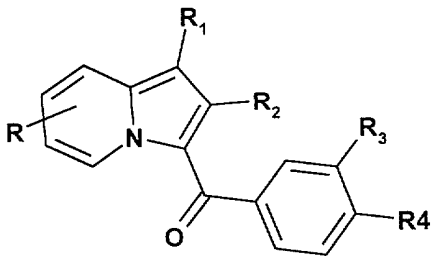


(Ic)

R_3 ou R_4 = $-NH-COCF_3$

et ensuite,

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



(Id)

R_3 ou R_4 = $-NH_2$

dans laquelle R_3 ou R_4 représentent un radical amino,

lesquels ensuite composés de formule Id,

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

ou

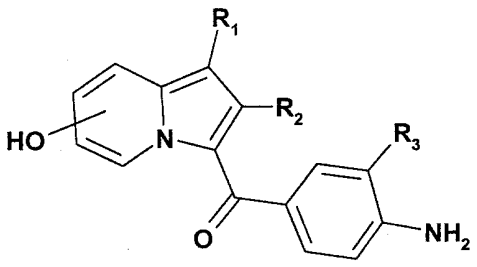
- sont soumis lorsque R ne représente pas un radical hydroxy à une acylation pour obtenir les composés de formule If pour lesquels R_4 ou R_3 représentent un radical –NH-CO-Alk,

ou

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

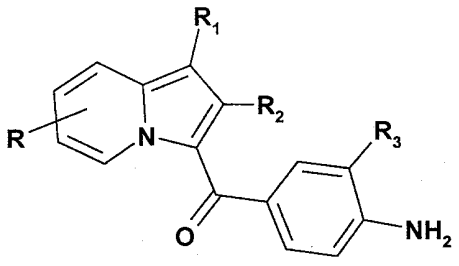
ou

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



(Ig)

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

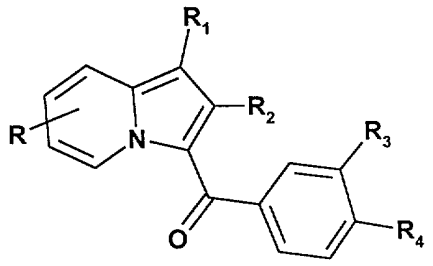


(Ih)

ou R représente un radical alcoxy ou un radical de formule -O-Alk-$COOR_7$,

ou

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

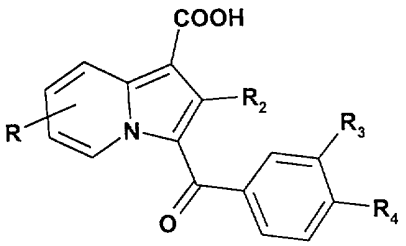


(Ii)

dans laquelle R_3 ou R_4 ont les significations données ci-dessus et R représente un radical alcoxy, un radical de formule –O-Alk-$COOR_7$ ou un radical de formule –O-Alk-NR_5R_6

ou

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

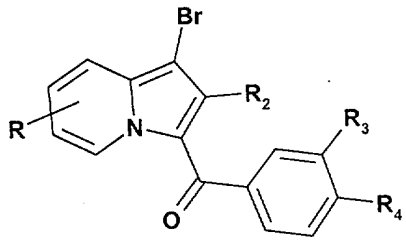


(Ij)

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

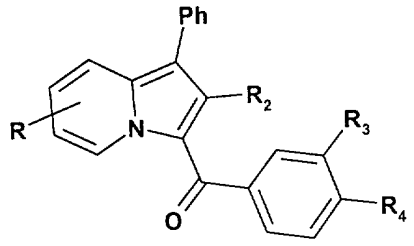
ou

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



(Ik)

lesquels composés sont ensuite soumis à un couplage avec des dérivés phénylboroniques pour obtenir les composés de formule Il :

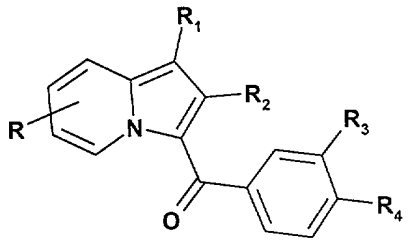


(II)

dans laquelle R ne représente pas un atome d'halogène et R_2 et R_3 ou R_4 ont les significations données ci-dessus et R_1 représente un radical phényle substitué,

ou

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

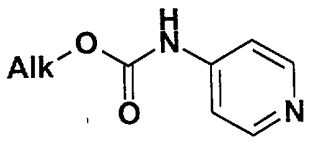


(Ip)

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

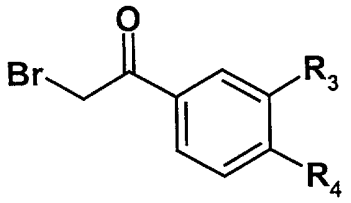
ou

B) lorsque R_1 représente un groupement électro-attracteur, R représente un radical 7-NH-CO_2-Alk on fait réagir les pyridines de formule IV :



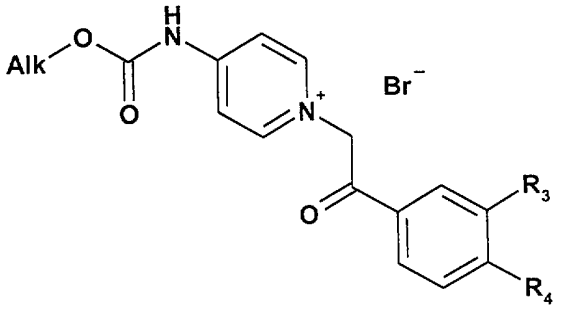
(IV)

avec une bromoacétophénone de formule V :



(V)

pour obtenir les composés de formule VI :



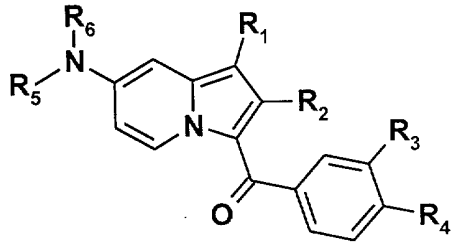
(VI)

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

ou

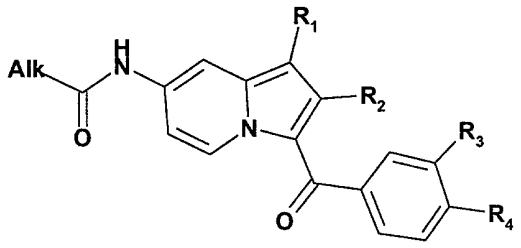
C) on soumet lorsque R représente un radical –NH-CO_2tButyle les composés de formule Ia

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



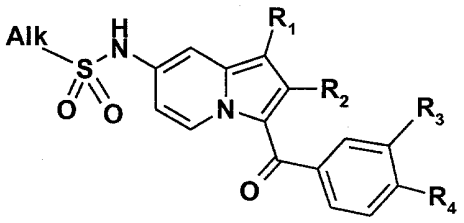
(Im)

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



(In)

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



(Io)

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

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

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

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

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

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

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

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement national

FA 641238
FR 0310957

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		
X	DATABASE CHEMCATS [en ligne] chemical abstracts service,colombus,Ohio, US; 1 juillet 2001 (2001-07-01) "Compounds for screening, SPECS and bioSPECS" XP002224380	1-3	C07D471/04 A61K31/443 A61P35/00 A61P3/04 A61P3/10 A61P9/10
A	order n°: AI-204/31728037, AI-204/33264048, AI-204/31728034, AI-204/31728031, AI-204/31728027 * abrégé * ---	4-12	A61P19/02 A61P27/00
D,A	EP 0 022 762 A (LABAZ NV) 21 janvier 1981 (1981-01-21) * page 2, ligne 5-28 * * page 17, ligne 30,31 * ---	1-12	
D,A	EP 0 097 636 A (SANOFI SA) 4 janvier 1984 (1984-01-04) * page 2, ligne 10-19 * * revendication 1 * ---	1-12	
A	US 2003/119793 A1 (LEDFORD BRIAN ET AL) 26 juin 2003 (2003-06-26) * page 1, colonne de droite, alinéa 2 * * revendication 1 * ---	1-12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) C07D
A	US 4 378 362 A (ROSSEELS GILBERT ET AL) 29 mars 1983 (1983-03-29) * revendication 1 * ---	1-12	
A	ROSSEELS, GILBERT ET AL: "Study in the indolizines series. V. Effect of indolizine substitution i position 1 in the butoprozine series" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1983), 18(4), 339-46 , XP009027371 * page 346; tableau XIV * -----	1-12	

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
10 mars 2004	Samsam Bakhtiary, M

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

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

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

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0310957 FA 641238

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 10-03-2004
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
EP 0022762 A	21-01-1981	AR 225314 A1	15-03-1982
		AT 375078 B	25-06-1984
		AT 354380 A	15-11-1983
		AU 529725 B2	16-06-1983
		AU 5948780 A	15-01-1981
		CA 1153379 A1	06-09-1983
		DD 151940 A5	11-11-1981
		DE 3060097 D1	28-01-1982
		DK 291180 A ,B,	07-01-1981
		EP 0022762 A1	21-01-1981
		ES 8105710 A1	01-09-1981
		FI 802165 A ,B,	07-01-1981
		GB 2051812 A	21-01-1981
		GR 69280 A1	13-05-1982
		HU 182151 B	28-12-1983
		IE 49994 B1	22-01-1986
		IN 151594 A1	04-06-1983
		JP 56018979 A	23-02-1981
		MX 6744 E	20-06-1986
		NO 802015 A ,B,	07-01-1981
		NZ 193926 A	31-05-1984
		OA 6563 A	31-07-1981
		PL 225479 A1	30-10-1981
		PT 71424 A	01-07-1980
		SU 993817 A3	30-01-1983
		US 4400387 A	23-08-1983
		YU 171880 A1	31-10-1983
		ZA 8003434 A	27-05-1981
EP 0097636 A	04-01-1984	FR 2528845 A1	23-12-1983
		AT 15042 T	15-09-1985
		AU 553758 B2	24-07-1986
		AU 1542483 A	20-12-1984
		BE 897059 A1	16-12-1983
		CA 1195979 A1	29-10-1985
		CS 8304401 A2	13-06-1985
		DD 210046 A5	30-05-1984
		DE 3360609 D1	26-09-1985
		DK 276183 A ,B,	18-12-1983
		EP 0097636 A1	04-01-1984
		ES 8403900 A1	01-07-1984
		FI 832209 A ,B,	18-12-1983
		GR 78285 A1	26-09-1984
		HU 189298 B	30-06-1986
		IE 55429 B1	12-09-1990
		IL 68778 A	31-10-1986

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 0310957 FA 641238

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 10-03-2004
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
EP 0097636 A		JP 1706282 C	27-10-1992
		JP 3072072 B	15-11-1991
		JP 59080682 A	10-05-1984
		KR 8701065 B1	27-05-1987
		NO 832176 A ,B,	19-12-1983
		NZ 204608 A	13-09-1985
		PT 76876 A ,B	01-07-1983
		SU 1194272 A3	23-11-1985
		US 4499095 A	12-02-1985
		YU 133183 A1	28-02-1986
		ZA 8303875 A	29-02-1984
US 2003119793 A1	26-06-2003	WO 02098876 A1	12-12-2002
US 4378362 A	29-03-1983	US 4520026 A	28-05-1985
		AR 227094 A1	15-09-1982
		AR 227036 A1	15-09-1982
		AR 227093 A1	15-09-1982
		AR 229692 A1	31-10-1983
		AT 376676 B	27-12-1984
		AT 333483 A	15-05-1984
		AT 376677 B	27-12-1984
		AT 333583 A	15-05-1984
		AT 376438 B	26-11-1984
		AT 596780 A	15-04-1984
		AU 536320 B2	03-05-1984
		AU 6429280 A	11-06-1981
		BE 886511 A1	05-06-1981
		BG 35598 A3	15-05-1984
		BG 37379 A3	15-05-1985
		BR 8007691 A	09-06-1981
		CA 1152077 A1	16-08-1983
		CH 651041 A5	30-08-1985
		CS 222697 B2	29-07-1983
		CS 222698 B2	29-07-1983
		CS 222692 B2	29-07-1983
		DD 155069 A5	12-05-1982
		DE 3046017 A1	03-09-1981
		DK 521980 A ,B,	07-06-1981
		ES 8205798 A1	01-11-1982
		ES 8300108 A1	01-01-1983
		ES 8300109 A1	01-01-1983
		ES 8300110 A1	01-01-1983
		FI 803792 A ,B,	07-06-1981
		GB 2064536 A ,B	17-06-1981
		GR 70224 A1	31-08-1982

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 0310957 FA 641238

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 10-03-2004
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
US 4378362 A		HK 65884 A	31-08-1984
		HU 185019 B	28-11-1984
		IE 50519 B1	30-04-1986
		IL 61385 A	30-11-1984
		IN 151241 A1	12-03-1983
		IT 1218424 B	19-04-1990
		JP 1480438 C	10-02-1989
		JP 56103181 A	18-08-1981
		JP 63025591 B	26-05-1988
		KE 3438 A	24-08-1984
		LU 82983 A1	26-03-1981
		MX 6528 E	28-06-1985
		NL 8006310 A ,B,	01-07-1981
		NO 803681 A ,B,	09-06-1981
		NZ 195754 A	16-03-1984
		OA 6711 A	30-06-1982
		PH 17028 A	17-05-1984
		PL 228265 A1	13-11-1981

EPO FORM P0465

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