

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 février 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2007/017577 A1**

(51) Classification internationale des brevets :  
*C07D 471/04* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01) *C07D 213/85* (2006.01)

(FR). **VIVIANI, Fabrice** [FR/FR]; 46 Rue Jules Fossier,  
F-95380 Louvres (FR). **SOUAILLE, Catherine** [FR/FR];  
12 Avenue Jean Bouin, F-94600 Choisy Le Roi (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2006/001861

(74) Mandataire : **LE PENNEC, Magali**; Aventis Pharma  
S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony Cedex (FR).

(22) Date de dépôt international : 1 août 2006 (01.08.2006)

(25) Langue de dépôt : français

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

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0508316 4 août 2005 (04.08.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **AVEN-  
TIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20 Avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasienn (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BJER-  
GARDE, Kristen** [US/US]; 11232 North Flat Granite  
Drive, Oro Valley, Arizona 85737 (US). **NAIR, Anil**  
[IN/US]; 12936 North Salt Cedar Drive, Oro Valley,  
Arizona 85737 (US). **PATEK, Marcel** [US/US]; 6965  
N. Leonardo Da Vinci Way, Tucson, Arizona 85704  
(US). **DODSON, Mark** [US/US]; 1500 East Push  
Wilderness Drive, Oro Valley, Arizona 85737 (US).  
**ACKERMAN-BERRIER, Martha** [US/US]; 3730 West  
Goret Road, Tucson, Arizona 85745 (US). **SMRCINA,  
Martin** [CZ/US]; 11854 N. Cescendo Dr., Tucson, Ari-  
zona 85737 (US). **LEROY, Vincent** [FR/FR]; 11 Rue  
Pasteur, F-94130 Nogent Sur Marne (FR). **BACQUE,  
Eric** [FR/FR]; 123 Allée de La Clairière, F-91190 Gif  
Sur Yvette (FR). **TABART, Michel** [FR/FR]; 3 Rue Paul  
Langevin, F-91290 La Norville (FR). **RONAN, Baptiste**  
[FR/FR]; 15 Allée Des Noisetiers, F-92140 Clamart

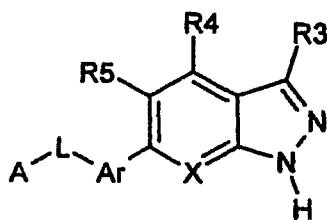
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

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

(54) Title: 7-SUBSTITUTED AZA-INDAZOLES, COMPOSITIONS CONTAINING SAME, PRODUCTION METHOD AND  
USE THEREOF

(54) Titre : 7-AZA-INDAZOLES SUBSTITUÉS, COMPOSITIONS LES CONTENANT, PROCÉDE DE FABRICATION ET  
UTILISATION



(I)

(57) Abstract: The invention relates to specific novel 7-aza-indazoles having  
formula (I), which modulate the activity of proteins, particularly kinases, com-  
positions containing same and the use thereof as a medicament, in particular as  
anticancer agents.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux 7 - aza-indazoles de  
formule (I) spécifiques présentant une activité modulatrice de l'activité de pro-  
téines, en particulier des kinases, des compositions les contenant, et leur utiliza-  
tion comme médicament, en particulier en tant qu'agents anticancéreux.

WO 2007/017577 A1

7-AZA-INDAZOLES SUBSTITUES, COMPOSITIONS LES CONTENANT,  
PROCEDE DE FABRICATION ET UTILISATION

La présente invention concerne notamment de nouveaux composés chimiques, particulièrement de nouveaux 7-aza-indazoles substitués, des compositions les  
5 contenant, et leur utilisation comme médicaments.

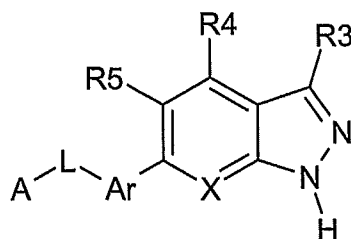
Plus particulièrement, l'invention concerne de nouveaux 7-aza-indazoles spécifiques présentant une activité anticancéreuse, via la modulation de l'activité de protéines, en particulier des kinases.

A ce jour, la plupart des composés commerciaux utilisés en chimiothérapie posent  
10 des problèmes importants d'effets secondaires et de tolérance par les patients. Ces effets pourraient être limités dans la mesure où les médicaments utilisés agissent sélectivement sur les cellules cancéreuses, à l'exclusion des cellules saines. Une des solutions pour limiter les effets indésirables d'une chimiothérapie peut donc consister en l'utilisation de médicaments agissant sur des voies métaboliques ou des  
15 éléments constitutifs de ces voies, exprimés majoritairement dans les cellules cancéreuses, et qui ne seraient pas ou peu exprimés dans les cellules saines.

Les protéines kinases sont une famille d'enzymes qui catalysent la phosphorylation de groupes hydroxyles de résidus spécifiques de protéines tels que des résidus tyrosine, sérine ou thréonine. De telles phosphorylations peuvent largement modifier  
20 la fonction des protéines ; ainsi, les protéines kinases jouent un rôle important dans la régulation d'une grande variété de processus cellulaires, incluant notamment le métabolisme, la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, la migration cellulaire ou la survie cellulaire. Parmi les différentes fonctions cellulaires dans lesquelles l'activité d'une protéine kinase est impliquée, certains processus  
25 représentent des cibles attractives pour traiter les maladies cancéreuses ainsi que d'autres maladies.

Ainsi, un des objets de la présente invention est de proposer des compositions ayant une activité anticancéreuse, en agissant en particulier vis-à-vis de kinases. Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, FAK, KDR et  
30 Tie2 sont préférées.

Ces produits répondent à la formule (I) suivante :



Formule (I)

dans laquelle :

- 1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle,
 

5 hétéroaryle, hétérocyclyle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, hétérocyclyle substitué, cycloalkyle, et cycloalkyle substitué ;
- 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par : NH, NH-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH, NH-CH<sub>2</sub>,
 

CH<sub>2</sub>-NH, NH-CO, CO-NH, CH<sub>2</sub>-CO-NH, NH-CO-CH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>2</sub>-CO, CO-CH<sub>2</sub>-NH,
 

10 NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH, CH<sub>2</sub>-NH-CO-NH, NH-CO-NH-CH<sub>2</sub>, et NH-CO-CH<sub>2</sub>-CO-NH;
- 3) X est N ou NO ;
- 4) R<sub>3</sub> est sélectionné dans le groupe constitué par H et NHMR<sup>3</sup>, dans lequel M est
 

sélectionné dans le groupe constitué par : liaison, CO, CO-NH, CS, CS-NH, SO<sub>2</sub>; et dans lequel R<sup>3</sup> est sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle,
 

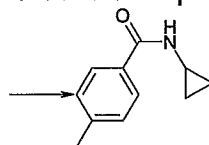
15 alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, et hétérocyclyle substitué ;
- 5) R<sub>4</sub> est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, alkyle, alkyle
 

substitué, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), CON(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), , dans lequel R<sup>4</sup> est choisi
 

20 parmi H, phényle, phényle substitué, alkyle, alkyle substitué, et dans lequel R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle, hétérocyclyle
 

25 substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué ou bien R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont liés entre eux pour former un cycle saturé de 4 à 8 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, éventuellement substitué;

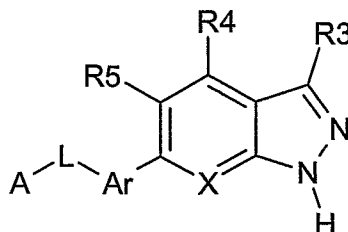
- 6) R5 est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, R'2, CN, O(R'2), OC(O)(R'2), OC(O)N(R'2)(R'3), OS(O<sub>2</sub>)(R'2), N(R'2)(R'3), N=C(R'2)(R'3), N(R'2)C(O)(R'3), N(R'2)C(O)O(R'3), N(R'4)C(O)N(R'2)(R'3), N(R'4)C(S)N(R'2)(R'3), N(R'2)S(O<sub>2</sub>)(R'3), C(O)(R'2), C(O)O(R'2), C(O)N(R'2)(R'3), C(=N(R'3))(R'2), C(=N(OR'3))(R'2), S(R'2), S(O)(R'2), S(O<sub>2</sub>)(R'2), S(O<sub>2</sub>)O(R'2), S(O<sub>2</sub>)N(R'2)(R'3) ; dans lequel chaque R'2, R'3, R'4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué; et R'2 et R'3 peuvent être liés entre eux pour former un cycle contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N ;
- À la condition que lorsque X est N, R3 est NH<sub>2</sub>, Ar et A sont phényle non substitué, L est NHCO lié en para de Ar, et R5 est H, alors R4 n'est pas choisi parmi : phényle, *o*-chlorophényle, cinnamyle,  $\alpha$ -furfuryle, *o*-hydroxyphényle, *p*-hydroxy-*m*-méthoxyphényle, *p*-méthylthiophényle, *p*-méthoxyphényle, *o*-nitrophényle, *m*-phénoxyphényle, et à la condition que lorsque X est N, R5 est H,



- R4 est H, et Ar-L-A est un groupe
- alors R3 n'est pas choisi parmi : amino, acétylamino, [(4-fluorophényl)carbonyl]amino, (2-méthylpropanoyl)amino, -(cyclopentylcarbonyl)amino, propanoylamino, [(4-méthylphényl)carbonyl]amino, {[4-(méthoxy)phényl]carbonyl}amino, (2-thiénylcarbonyl)amino, (méthylsulfonyl)amino, -[(4-fluorophényl)sulfonyl]amino, (éthylsulfonyl)amino, (propylsulfonyl)amino, (3-thiénylsulfonyl)amino, [(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]amino, (2-thiénylsulfonyl)amino, (1-méthyléthyl)amino.

25

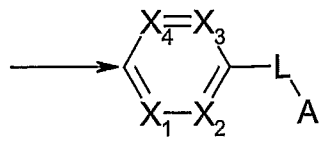
Des produits de formule (I) préférés répondent à la définition suivante :



## Formule (I)

dans laquelle :

- 1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle, cycloalkyle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, hétérocyclyle substitué, et cycloalkyle substitué ;
  - 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par : NH, NH-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH, NH-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-NH, CH<sub>2</sub>-CO-NH, NH-CO-CH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>2</sub>-CO, CO-CH<sub>2</sub>-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH, CH<sub>2</sub>-NH-CO-NH, NH-CO-NH-CH<sub>2</sub>, et NH-CO-CH<sub>2</sub>-CO-NH;
  - 3) X est N ;
  - 4) R<sub>3</sub> est sélectionné parmi H , NH<sub>2</sub> et NHCOR<sup>3</sup> et R<sup>3</sup> sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, et hétérocyclyle substitué ;
  - 5) R<sub>4</sub> est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, alkyle, alkyle substitué, CON(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>) dans lequel R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué ou bien R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont liés entre eux pour former un cycle saturé de 4 à 8 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, éventuellement substitué ;
  - 6) R<sub>5</sub> est H.
- Dans les produits de formule (I), Ar est choisi parmi un thiazolyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué, ou bien Ar est un thiazolyle, ou bien Ar- L-A est :



dans lequel chaque X1, X2, X3 et X4 est indépendamment choisi parmi N et C-R'5, dans lequel R'5 a la même définition que R5.

Des substituants L-A préférés sont avantageusement choisis parmi NH-CO-NH-A et  
 5 NH-SO<sub>2</sub>-A. Une combinaison L-A particulièrement efficace est obtenue lorsque L-A est NHCONH-A.

Des produits conformes à l'invention ont de préférence un substituant A qui est sélectionné dans le groupe constitué par phényle, pyridyle, pyrimidyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, oxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyrazolyle,  
 10 imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué.

De manière plus préférée, A est choisi parmi phényle, pyrazolyle et isoxazolyle ; éventuellement substitué.

Le substituant A est très avantageusement substitué par un premier substituant  
 15 sélectionné dans le groupe constitué par halogène, alkyle, alkylène, alkyne, aryle, hétéroaryle, O-alkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituant choisi parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle.

Le substituant A est préférentiellement substitué par un deuxième substituant  
 20 sélectionné dans le groupe constitué par F, Cl, Br, I, OH, SH, SO<sub>3</sub>M, COOM, CN, NO<sub>2</sub>, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), (C1-C3)alkyle-OH, (C1-C3)alkyle-N(R8)(R9), (C1-C3)alkyle-(R10), (C1-C3)alkyle-COOH, N(R8)(R9) ; dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyle-O(C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleNH<sub>2</sub>, (C1-  
 25 C3)alkyleN(R8)(R9), (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO<sub>3</sub>M ; dans lequel lorsque R8 et R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes ; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K ; et dans lequel R10 est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de  
 30 carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.

Des substituants A particulièrement préférés sont choisis parmi phényle, pyrazolyle et isoxazolyle ; lesdits substituants A pouvant être substitués par halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, O-(C1-C4)alkyle, S-(C1-C4)alkyle, O-(C1-C4)alkyle halogéné, et S-(C1-C4)alkyle halogéné. Lorsque A est disubstitué, les deux substituants de A peuvent former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S.

Un substituant R<sup>4</sup> est avantageusement sélectionné dans le groupe constitué par H et CON(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), avec R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> tels que définis précédemment.

- 10 Un produit conforme à l'invention pourra se présenter sous forme :
- a) non chirale, ou
  - b) racémique, ou
  - c) enrichie en un stéréoisomère, ou
  - d) enrichie en un énantiomère ;

15 et pourra être éventuellement salifié.

Un produit conforme à l'invention pourra être utilisé pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique, en particulier un cancer. Un objet de la présente invention est un médicament caractérisé en ce qu'il comprend un produit de formule (I) ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du produit de formule (I).

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques comprenant un produit selon l'invention, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux comme les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents complexants et de solvants.

Les formes liquides seront, de préférence, injectables et de ce fait auront une formulation acceptable pour une telle utilisation.

Des voies d'administration par injection acceptables incluent les voies intraveineuse, intra-péritonéale, intramusculaire, et sous cutanée, la voie intraveineuse étant  
5 habituellement préférée.

La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration au patient et de l'état de ce dernier.

Grâce à leur faible toxicité et leurs propriétés pharmacologiques et biologiques, les composés de la présente invention trouvent leur application dans le traitement de  
10 tout carcinome ayant un degré de vascularisation important ou induisant des métastases 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 ou radiothérapie adaptée et/ou en association avec d'autres composés possédant des activités anti-angiogènes comme les inhibiteurs des  
15 VEGFs ou des FGFs. Ainsi les produits de formule générale (I) sont notamment utiles pour le traitement ou la prévention d'un état pathologique caractérisé en ce que le produit est administré seul ou en association avec d'autres principes actifs notamment des anti-cancéreux tels que des produits cytotoxiques, cytostatiques, anti-angiogéniques, ou anti-métastatiques.

20 Les composés de la présente invention peuvent donc être administrés seuls ou en mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer:

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la steptozotocine, la decarbazine, la  
25 témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine
- 30 • les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoïdes (paclitaxel et docétaxel)

- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- les inhibiteurs de topoisomérase des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex
- 5 • les fluoropyrimidines telles que la 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
- les analogues d'adénosine tels que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- 10 • le méthotrexate et l'acide folinique
- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptine ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine, par exemple la CA4P, des chalcones ou de la colchicine, par exemple le ZD6126, et leurs prodrogues
- 15 • les agents anti-angiogéniques tels que le bevacizumab, le sorafenib ou le sunitinib malate
- les agents thérapeutiques inhibiteurs d'autres tyrosine kinases tels que
- 20 l'imatinib, le gefitinib et l'erlotinib.

Lorsque les composés de la présente invention sont associés à un autre traitement ou à un traitement par des radiations, ces traitements peuvent alors être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté par le praticien en fonction du malade à traiter.

- 25 Les produits de l'invention sont utiles comme agents inhibiteurs d'une réaction catalysée par une ou plusieurs kinases. FAK, KDR et Tie2 sont des kinases pour lesquelles les produits de l'invention seront particulièrement utiles en tant qu'inhibiteurs.

Les raisons pour lesquelles ces kinases sont choisies sont données ci-après :

### FAK

FAK est une tyrosine kinase cytoplasmique jouant un rôle important dans la transduction du signal transmis par les intégrines, famille de récepteurs hétérodimériques de l'adhésion cellulaire. FAK et les intégrines sont colocalisés dans des structures périmembranaires appelées plaques d'adhérence. Il a été montré dans de nombreux types cellulaires que l'activation de FAK ainsi que sa phosphorylation sur des résidus tyrosine et en particulier son autophosphorylation sur la tyrosine 397 étaient dépendantes de la liaison des intégrines à leurs ligands extracellulaires et donc induites lors de l'adhésion cellulaire [Kornberg L, *et al.* J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442. (1992)]. L'autophosphorylation sur la tyrosine 397 de FAK représente un site de liaison pour une autre tyrosine kinase, Src, via son domaine SH2 [Schaller *et al.* Mol. Cell. Biol. 14 :1680-1688. 1994; Xing *et al.* Mol. Cell. Biol. 5 :413-421. 1994]. Src peut alors phosphoryler FAK sur la tyrosine 925, recrutant ainsi la protéine adaptatrice Grb2 et induisant dans certaines cellules l'activation de la voie ras et MAP Kinase impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire [Schlaepfer *et al.* Nature; 372:786-791. 1994; Schlaepfer *et al.* Prog. Biophys. Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer and Hunter, J. Biol. Chem. 272:13189-13195. 1997]. L'activation de FAK peut aussi induire la voie de signalisation jun NH2-terminal kinase (JNK) et résulter dans la progression des cellules vers la phase G1 du cycle cellulaire [Oktay *et al.*, J. Cell. Biol.145 :1461-1469. 1999]. Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3-kinase) se lie aussi à FAK sur la tyrosine 397 et cette interaction pourrait être nécessaire à l'activation de PI3-kinase [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152. 1994; Ling *et al.* J. Cell. Biochem. 73 :533-544. 1999]. Le complexe FAK/Src phosphoryle différents substrats comme la paxilline et p130CAS dans les fibroblastes [Vuori *et al.* Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613. 1996].

Les résultats de nombreuses études soutiennent l'hypothèse que les inhibiteurs de FAK pourraient être utiles dans le traitement du cancer. Des études ont suggéré que FAK pourrait jouer un rôle important dans la prolifération et/ou la survie cellulaires *in vitro*. Par exemple, dans les cellules CHO, certains auteurs ont démontré que la surexpression de p125FAK conduit à une accélération de la transition G1 à S, suggérant que p125FAK favorise la prolifération cellulaire [Zhao J.-H *et al.* J. Cell Biol. 143:1997-2008. 1998]. D'autres auteurs ont montré que des cellules tumorales

traitées avec des oligonucleotides anti-sens de FAK perdent leur adhésion et entrent en apoptose (Xu *et al*, Cell Growth Differ. 4:413-418. 1996). Il a également été démontré que FAK promeut la migration des cellules *in vitro*. Ainsi, des fibroblastes déficients pour l'expression de FAK (souris « knockout » pour FAK) présentent une morphologie arrondie, des déficiences de migration cellulaire en réponse à des signaux chimiotactiques et ces défauts sont supprimés par une réexpression de FAK [DJ. Sieg *et al.*, J. Cell Science. 112:2677-91. 1999]. La surexpression du domaine C-terminal de FAK (FRNK) bloque l'étirement des cellules adhérentes et réduit la migration cellulaire *in vitro* [Richardson A. and Parsons J.T. Nature. 380:538-540. 1996]. La surexpression de FAK dans des cellules CHO, COS ou dans des cellules d'astrocytome humain favorise la migration des cellules. L'implication de FAK dans la promotion de la prolifération et de la migration des cellules dans de nombreux types cellulaires *in vitro*, suggère le rôle potentiel de FAK dans les processus néoplasiques. Une étude récente a effectivement démontré l'augmentation de la prolifération des cellules tumorales *in vivo* après induction de l'expression de FAK dans des cellules d'astrocytome humain [Cary L.A. *et al.* J. Cell Sci. 109:1787-94. 1996; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. De plus, des études immunohistochimiques de biopsies humaines ont démontré que FAK était surexprimé dans les cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde, du colon, du mélanome, du cerveau et du poumon, le niveau d'expression de FAK étant directement corrélé aux tumeurs présentant le phénotype le plus agressif [Weiner TM, *et al.* Lancet. 342(8878):1024-1025. 1993 ; Owens *et al.* Cancer Research. 55:2752-2755. 1995; Maung K. *et al.* Oncogene. 18:6824-6828. 1999; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

## KDR

KDR (Kinase insert Domain Receptor) aussi appelée VEGF-R2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), est exprimé uniquement dans les cellules endothéliales. Ce récepteur se fixe au facteur de croissance angiogénique VEGF, et sert ainsi de médiateur à un signal transductionnel via l'activation de son domaine kinase intracellulaire. L'inhibition directe de l'activité kinase de VEGF-R2 permet de réduire le phénomène d'angiogénèse en présence de VEGF exogène (Vascular Endothelial Growth Factor : facteur de croissance vasculaire endothélial) (Strawn *et al.*, *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Ce processus a été démontré notamment à l'aide de mutants VEGF-R2 (Millauer *et al.*, *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.1615-1620). Le récepteur VEGF-R2 semble n'avoir aucune autre fonction chez l'adulte que celle liée à l'activité angiogénique du VEGF. Par conséquent, un

inhibiteur sélectif de l'activité kinase du VEGF-R2 ne devrait démontrer que peu de toxicité.

En plus de ce rôle central dans le processus dynamique angiogénique, des résultats récents suggèrent que l'expression de VEGF contribue à la survie des cellules tumorales après des chimio- et radio-thérapies, soulignant la synergie potentielle d'inhibiteurs de KDR avec d'autres agents (Lee et al. *Cancer Research*, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

## Tie2

Tie-2 (TEK) est un membre d'une famille de récepteurs à tyrosine kinase, spécifique des cellules endothéliales. Tie2 est le premier récepteur à activité tyrosine kinase dont on connaît à la fois l'agoniste (angiopoïétine 1 ou Ang1) qui stimule l'autophosphorylation du récepteur et la signalisation cellulaire [S. Davis et al (1996) *Cell* 87, 1161-1169] et l'antagoniste (angiopoïétine 2 ou Ang2) [P.C. Maisonpierre et al. (1997) *Science* 277, 55-60]. L'angiopoïétine 1 peut synergiser avec le VEGF dans les derniers stades de la néo-angiogénèse [Asahara T. *Circ. Res.*(1998) 233-240]. Les expériences de knock-out et les manipulations transgéniques de l'expression de Tie2 ou de Ang1 conduisent à des animaux qui présentent des défauts de vascularisation [D.J. Dumont et al (1994) *Genes Dev.* 8, 1897-1909 et C. Suri (1996) *Cell* 87, 1171-1180]. La liaison d'Ang1 à son récepteur conduit à l'autophosphorylation du domaine kinase de Tie2 qui est essentielle pour la néovascularisation ainsi que pour le recrutement et l'interaction des vaisseaux avec les péricytes et les cellules musculaires lisses ; ces phénomènes contribuent à la maturation et la stabilité des vaisseaux nouvellement formés [P.C. Maisonpierre et al (1997) *Science* 277, 55-60]. Lin et al (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 et Lin P. (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, ont montré une inhibition de la croissance et de la vascularisation tumorale, ainsi qu'une diminution des métastases de poumon, lors d'infections adénovirales ou d'injections du domaine extracellulaire de Tie-2 (Tek) dans des modèles de xénograpes de tumeur du sein et de mélanome.

Pour les raisons qui suivent, les inhibiteurs de Tie2 peuvent être utilisés dans les situations où une néovascularisation ou angiogénèse se fait de façon inappropriée c'est-à-dire dans les cancers en général mais aussi dans des cancers particuliers tels que le sarcome de Kaposi ou l'hémoangiome infantile, l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite et/ou ses douleurs associées, les maladies inflammatoires de l'intestin telle que la recto-colite hémorragique ou la maladie de Crohn's, les

pathologies de l'œil telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les rétinopathies diabétiques, l'inflammation chronique, le psoriasis.

L'angiogenèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires à partir des vaisseaux pré-existants. L'angiogenèse tumorale (formation de  
5 néovaisseaux sanguins), indispensable à la croissance tumorale, est également un des facteurs essentiels de la dissémination métastatique (Oncogene. 2003 May 19;22(20):3172-9 ; Nat Med. 1995 Jan;1(1):27-31.).

Cette néo-vascularisation est due à la migration, puis à la prolifération et à la différenciation des cellules endothéliales sous l'influence de facteurs angiogéniques  
10 sécrétés par les cellules cancéreuses et les cellules du stroma (Recent Prog Horm Res. 2000;55:15-35; 35-6).

Le système angiopoïétine 1 / récepteur Tie2 joue un rôle prépondérant dans la maturation des vaisseaux en permettant le recrutement de cellules péri-  
15 endothéliales pour stabiliser le vaisseau (Cell. 1996 Dec 27;87(7):1161-9, Recent Prog Horm Res. 2004;59:51-71). Ainsi il a été montré que l'administration de la forme recombinante soluble du domaine extracellulaire du récepteur Tie-2 (exTek) inhibe l'angiogenèse tumorale dans des modèles de tumeurs murines ainsi que le développement métastatique (Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Jul 21;95(15):8829-34 ; Cancer immunol Immunother. 2004 Jul;53(7):600-8). Dans des  
20 cellules endothéliales en culture, la stimulation de Tie-2 active la voie de la PI3 kinase, de p42/p44 voies impliquées dans la prolifération et la migration cellulaire; de la synthèse de PAF (Cell Signal. 2006 Apr 14; ahead of print) voie impliquée dans l'activité pro-inflammatoire. La stimulation de Tie2 stimule la voie de l'Akt et inhibe l'apoptose (Exp Cell Res. 2004 Aug 1;298(1):167-77) une voie de transduction  
25 connue pour son importance dans la survie cellulaire.

L'ajout de Extek (récepteur soluble de Tie2) inhibe la formation de pseudo tubules des cellules endothéliales sur Matrigel (Cancer immunol Immunother. 2004 Jul; 53(7): 600-8. Ces études indiquent que le système Tie-2/Angiopoïétine est  
30 nécessaire lors des premiers stades de la formation de bourgeons vasculaires dans les tissus adultes et qu'une fonction du récepteur Tie-2 est d'augmenter la survie des cellules endothéliales au cours de la formation des vaisseaux sanguins. De plus, l'angiopoietine-1 stimule la prolifération des cellules endothéliales lymphatiques ainsi que la lymphangiogenèse (développement des néo-vaisseaux lymphatiques) voie d'accès privilégiés pour le développement métastatique (Blood. 2005 Jun 15;  
35 105(12): 4649-56)

Les processus d'angiogenèse jouent ainsi un rôle prépondérant dans la progression de nombreuses tumeurs solides. 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 (Br J Cancer. 2002 May 20 ; 86(10): 1566-77.

5 Le rôle potentiel d'agents pro-angiogéniques dans les leucémies et lymphomes a été également et plus récemment 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  
10 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.

Il existe une corrélation entre le processus d'angiogenèse de la moelle osseuse et  
15 les "extramedullar disease" dans les CML (chronic myelomonocytic leukemia). Différentes études démontrent que l'inhibition de l'angiogenèse, pourrait représenter une thérapeutique de choix dans cette pathologie (Leuk Res. 2006 Jan; 30(1): 54-9 ; Histol Histopathol. 2004 oct. ;19(4): 1245-60. De plus, il est fortement suggéré que l'activation du système Tie2/angiopoietine soit impliquée dans le développement de  
20 l'angiogenèse de la moelle osseuse chez les patients atteints de myélome multiple (Blood. 2003 Jul 15; 102(2): 638-45.

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  
25 inflammation synoviale des articulations progressive aboutissant à la destruction. L'angiogenèse semble affecter de manière importante la progression de cette pathologie. Ainsi, il a été montré que l'activation de Tie2 régule l'angiogenèse dans les tissus synoviaux favorisant le développement de l'arthrite rhumatoïde (Arthritis Rheum. 2003 Sep; 48(9): 2461-71)

30 Il a été montré également une sur expression de L'angiopoietin 1 et de Tie2 dans les tissus synoviaux de patients atteints d'osteoarthrite corrélée à une néovascularisation active (Shahrara S et al Arthritis Res. 2002;4(3)). Ainsi, il a été montré qu'en bloquant l'activation de Tie2 par l'utilisation d'un adénovirus produisant exTEK (récepteur Tie2 soluble) on obtient une inhibition de l'angiogenèse, du  
35 développement de l'arthrose et une protection de la dégradation osseuse dans un

modèle de souris où l'arthrose est induite au collagène (Arthritis Rheum. 2005 May; 52(5):1346-8).

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 angiogenèse d'origine inflammatoire a pour conséquence une ischémie intestinale induite par vasoconstriction (Inflamm Bowel Dis. 2006 Jun;12(6):515-23).

- 10 Les pathologies de l'œil en relation avec des phénomènes de néo vascularisation comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge sont responsables d'une large majorité des cas de cécité dans les pays développés. Les signaux moléculaires qui contrôlent les phénomènes de néo vascularisation dans l'œil tels que les VEGFs ou les angiopoïétines sont des cibles de choix dans ces pathologies (Campochiaro PA. Expert Opin Biol Ther. 2004 Sep;4(9)). Ainsi, il a été montré qu'en bloquant l'activation de Tie2 par l'utilisation d'un adénovirus produisant exTEK (récepteur Tie2 soluble) inhibait la néovascularisation rétinienne et choroïdienne qui est la cause la plus fréquente de la perte de vision (Hum Gene Ther. 2001 Jul 1; 12(10):1311-21)

20

### Définitions

Le terme « halogène » fait référence à un élément choisi parmi F, Cl, Br, et I.

- Le terme « alkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 12 atomes de carbone. Les substituants méthyle, éthyle, propyle, 1-méthyléthyl, butyle, 1-méthylpropyl, 2-méthylpropyle, 1,1-diméthyléthyle, 25 pentyle, 1-méthylbutyle, 2-méthylbutyle, 3-méthylbutyle, 1,1-diméthylpropyle, 1,2-diméthylpropyle, 2,2-diméthyl-propyle, 1-éthylpropyle, hexyle, 1-méthylpentyle, 2-méthylpentyle, 1-éthyl-butyle, 2-éthylbutyle, 3,3-diméthylbutyle, heptyle, 1-éthylpentyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, et dodécyle sont des exemples de substituant alkyle.
- 30

Le terme « alkylène » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant une ou plusieurs insaturations, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthylènyle, 1-méthyléthylènyle, prop-1-ènyle, prop-2-ènyle, Z-1-

méthylprop-1-ènyle, E-1-méthylprop-1-ènyle, Z-1,2-diméthyl-prop-1-ènyle, E-1,2-diméthylprop-1-ènyle, but-1,3-diényle, 1-méthylidènyl-prop-2-ènyle, Z-2-méthylbut-1,3-diényle, E-2-méthylbut-1,3-diényle, 2-méthyl-1-méthylidènylprop-2-ènyle, undéc-1-ènyle et undéc-10-ènyle sont des exemples de substituant alkylène.

- 5 Le terme « alkynyle » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant au moins deux insaturations portées par une paire d'atomes de carbone vicinaux, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthynyle; prop-1-ynyle; prop-2-ynyle; et but-1-ynyle sont des exemples de substituant alkynyle.

- 10 Le terme « aryle » fait référence à un substituant aromatique mono- ou polycyclique ayant de 6 à 14 atomes de carbone. Les substituants phényle, napht-1-yle ; napht-2-yle ; anthracen-9-yl ; 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle ; et 1,2,3,4-tétrahydronapht-6-yle sont des exemples de substituant aryle.

- 15 Le terme « hétéroaryle » fait référence à un substituant hétéroaromatique mono- ou polycyclique ayant de 1 à 13 atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes. Les substituants pyrrol-1-yle ; pyrrol2-yle ; pyrrol3-yle ; furyle ; thienyle ; imidazolyle ; oxazolyle ; thiazolyle ; isoxazolyle ; isothiazolyle ; 1,2,4-triazolyle ; oxadiazolyle ; thiadiazolyle ; tétrazolyle ; pyridyle ; pyrimidyle ; pyrazinyle ; 1,3,5-triazinyle ; indolyle ; benzo[b]furyle ; benzo[b]thiényle ; indazolyle ; benzimidazolyle ; azaindolyle ; quinoléyle ; isoquinoléyle ; carbazolyle ; et acridyle sont des exemples  
20 de substituant hétéroaryle.

Le terme « hétéroatome » fait référence ici à un atome au moins divalent, différent du carbone. N; O; S; et Se sont des exemples d'hétéroatome.

- 25 Le terme « cycloalkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 3 à 12 atomes de carbone. Les substituants cyclopropyle; cyclobutyle; cyclopentyle; cyclopentènyle; cyclopentadiényle; cyclohexyle; cyclohexènyle; cycloheptyle; bicyclo[2.2.1]heptyle ; cyclooctyle; bicyclo[2.2.2]octyle ; adamantyle ; et perhydronaphtyle sont des exemples de substituant cycloalkyle.

- 30 Le terme « hétérocyclyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 1 à 13 atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes. De préférence, le substituant hydrocarboné cyclique saturé ou

partiellement insaturé sera monocyclique et comportera 4 ou 5 atomes de carbone et 1 à 3 hétéroatomes.

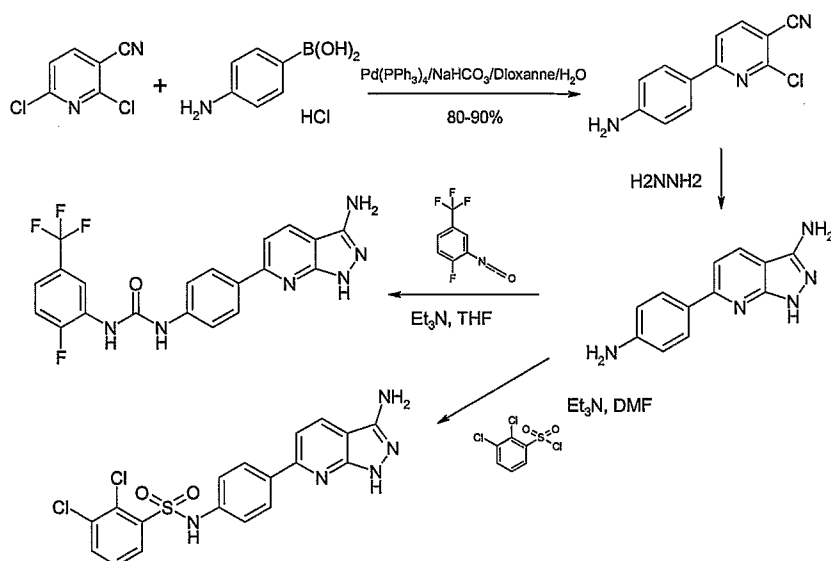
Le terme « substitué » fait référence à un ou plusieurs substituants différents de H, par exemple halogène; alkyle; aryle; hétéroaryle, cycloalkyle; hétérocyclyle; alkylène; alkynyle; OH; O-alkyle; alkyle-OH; O-alkylène; O-aryle; O-hétéroaryle; NH<sub>2</sub>; NH-alkyle; NH-aryle; NH-hétéroaryle; N-alkyle-alkyle'; SH; S-alkyle; S-aryle; S(O<sub>2</sub>)H; S(O<sub>2</sub>)-alkyle; S(O<sub>2</sub>)-aryle; SO<sub>3</sub>H; SO<sub>3</sub>-alkyle; SO<sub>3</sub>-aryle; CHO; C(O)-alkyle; C(O)-aryle; C(O)OH; C(O)O-alkyle; C(O)O-aryle; OC(O)-alkyle; OC(O)-aryle; C(O)NH<sub>2</sub>; C(O)NH-alkyle; C(O)NH-aryle; NHCHO; NHC(O)-alkyle; NHC(O)-aryle; NH-cycloalkyle; NH-hétérocyclyle.

La présente invention a encore pour objet les procédés de préparation des produits de formule (I).

Les produits selon l'invention peuvent être préparés à partir de méthodes conventionnelles de chimie organique.

Le schéma 1 ci-dessous est illustratif de la méthode utilisée pour la préparation des exemples 1 et 3. A ce titre, elle ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

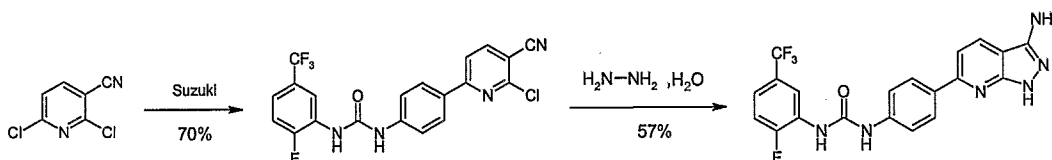
Schéma 1 :



Le schéma 2 ci-dessous est illustratif d'une méthode alternative utilisée pour la préparation de l'exemple 1. A ce titre, elle ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

5

Schéma 2

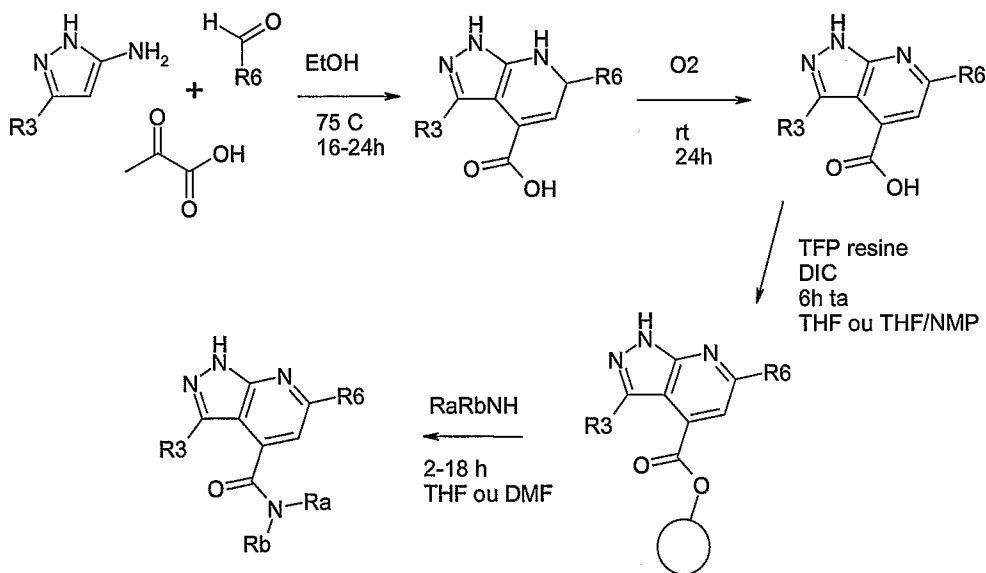


Le

schéma 3 ci-dessous est illustratif d'une méthode utilisée pour la préparation des exemples 6 à 8, 20 à 21, 33 à 35, et 38 à 39. A ce titre, elle ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

10

Schéma 3

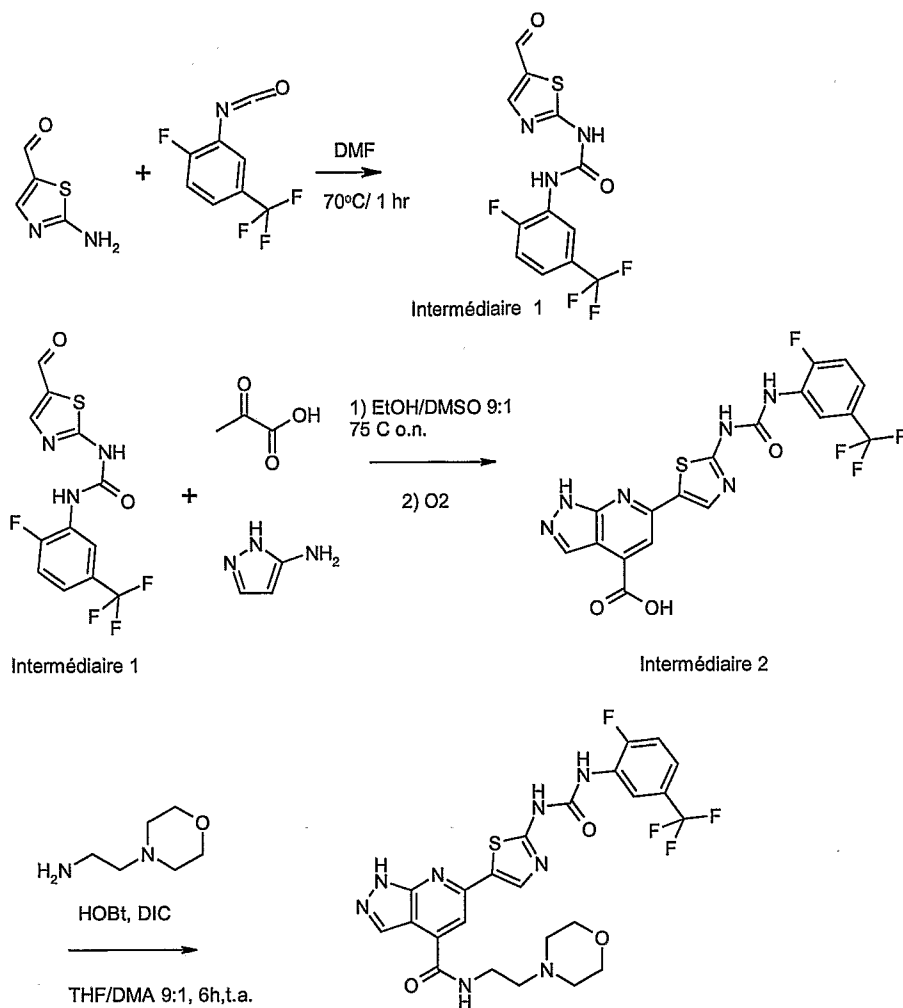


Le schéma 4 ci-dessous est illustratif d'une méthode utilisée pour la préparation des exemples 4, 9 à 19, 22 à 32, 36 à 37, et 44 à 62. A ce titre, elle ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

15

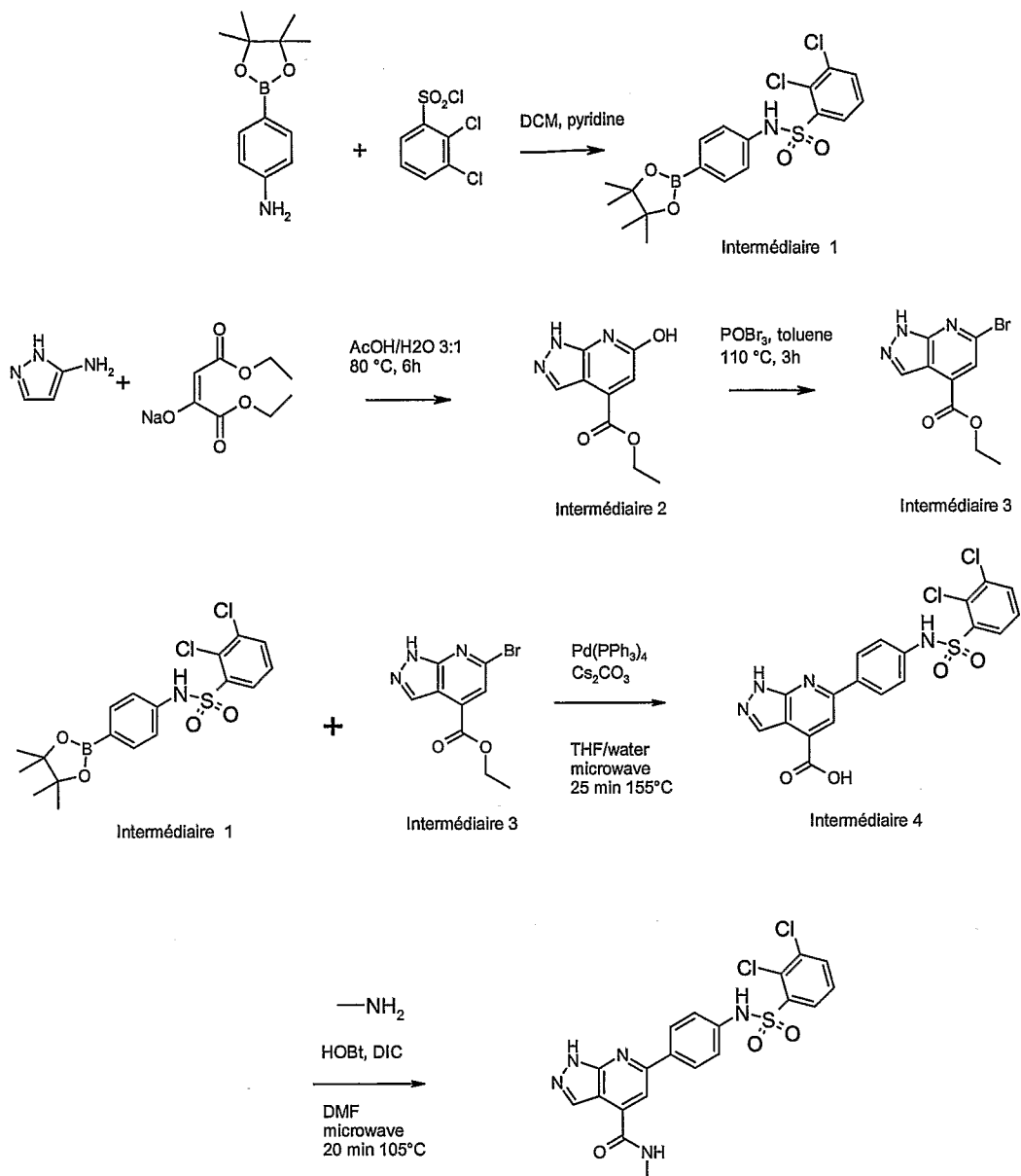
Schéma 4

18



Le schéma 5 ci-dessous est illustratif d'une méthode utilisée pour la préparation des exemples 5, et 40 à 43. A ce titre, elle ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

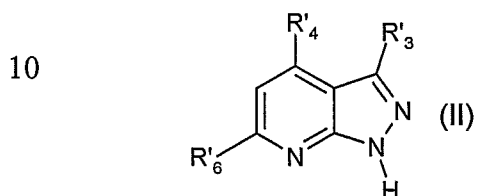
Schéma 5



Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en œuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupements protecteurs des fonctions amino, carboxyle et alcool afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amino, on peut citer le carbamate de *tert*-butyle qui peut être régénéré au moyen d'acide trifluoroacétique ou d'iodotriméthylsilane, l'acétyle qui peut être régénéré en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple). Comme groupes protecteurs de la fonction carboxyle, on peut citer les esters (méthoxyméthylester, benzylester par exemple). Comme groupes protecteurs de la fonction alcool, on peut

citer les esters (benzylester par exemple) qui peuvent être régénérés en milieu acide ou par hydrogénation catalytique. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par T. W. GREENE et coll. dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience.

5 La présente invention a encore pour objet les produits de formule générale (II) suivante :



dans laquelle  $R'_4$  représente R4 ou H, -COOH ou -COO-(C1-C6)alkyle,  $R'_3$  représente H, -NH<sub>2</sub> ou -NHCO-thiényle, et  $R'_6$  représente un atome d'halogène, un groupe -Ar-NH<sub>2</sub> où Ar est tel que défini précédemment, ou un groupe Ar-L-A où Ar, L et A sont tels que définis précédemment, et les produits de formule générale (III) suivante :

20



dans laquelle  $R'_4$  représente R4 ou H, -COOH ou -COO-(C1-C6)alkyle, et  $R'_6$  représente un atome d'halogène, un groupe -Ar-NH<sub>2</sub> où Ar est tel que défini précédemment, ou un groupe Ar-L-A où Ar, L et A sont tels que définis précédemment. Ces produits sont notamment utiles comme intermédiaires de synthèse dans les procédés de préparation des produits de formule générale (I).

35

Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les énantiomères, diastéréoisomères des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

40 Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique, par action d'un tel acide au sein d'un solvant, par exemple organique tel un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent être éventuellement transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec des bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinoterreuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine  
5 ou d'un sel d'amine sur un composé de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.

Ces sels font également partie de l'invention.

Lorsqu'un produit selon l'invention présente au moins une fonction basique libre, des sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction entre ledit  
10 produit et un acide minéral ou organique. Des sels pharmaceutiquement acceptables incluent les chlorures, nitrates, sulfates, hydrogénosulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogénophosphates, dihydrogénophosphates, métaphosphates, pyrophosphates, acétates, propionates, acrylates, 4-hydroxybutyrates, caprylates, caproates, décanoates, oxalates,  
15 malonates, succinates, glutarates, adipates, pimélates, maléates, fumarates, citrates, tartrates, lactates, phénylacétates, mandélates, sébacates, subérates, benzoates, phtalates, méthanesulfonates, p-toluène sulfonate, propanesulfonates, xylènesulfonates, salicylates, cinnamates, glutamates, aspartates, glucuronates, galacturonates.

Lorsqu'un produit selon l'invention présente au moins une fonction acide libre, des sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction entre ledit produit et une base minérale ou organique. Des bases pharmaceutiquement acceptables incluent des hydroxydes de cations de métaux alcalins ou alcalino-  
20 terreux tels que Li, Na, K, Mg, Ca, des composés aminés basiques tels qu'ammoniac, arginine, histidine, pipéridine, morpholine, pipérazine, triéthylamine.

L'invention est également décrite par les exemples suivants, donnés à titre d'illustration de l'invention.

Les analyses LC/MS ont été réalisées sur un appareil Micromass modèle LCT relié à un appareil HP 1100. L'abondance des produits a été mesurée à l'aide d'un  
30 détecteur à barrette de diodes HP G1315A sur une gamme d'onde de 200-600 nm et un détecteur à dispersion de lumière Sedex 65. L'acquisition des spectres de masses Mass spectra a été réalisée sur une gamme de 180 à 800. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel Micromass MassLynx. La séparation a été

effectuée sur une colonne Hypersil BDS C18, 3 µm (50 x 4.6 mm), en éluant par un gradient linéaire de 5 à 90% d'acétonitrile contenant 0,05% (v/v) d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau contenant 0,05% (v/v) TFA en 3,5 mn à un débit de 1 mL/mn. Le temps total d'analyse, incluant la période de rééquilibrage de la  
5 colonne, est de 7 mn.

Les spectres MS ont été réalisés en électrospray (ES<sup>+</sup>) sur un appareil Platform II (Micromass). Les principaux ions observés sont décrits.

Les points de fusion ont été mesurés en capillaire, sur un appareil Mettler FP62, gamme 30°C à 300°C, montée de 2°C par minute.

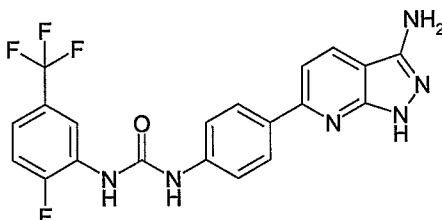
#### 10 Purification par LC/MS:

Les produits peuvent être purifiés par LC/MS en utilisant un système Waters FractionsLynx composé d'une pompe à gradient Waters modèle 600, d'une pompe de régénération Waters modèle 515, d'une pompe de dilution Waters Reagent Manager, d'un auto-injecteur Waters modèle 2700, de deux vannes Rheodyne  
15 modèle LabPro, d'un détecteur à barrette de diodes Waters modèle 996, d'un spectromètre de masse Waters modèle ZMD et d'un collecteur de fractions Gilson modèle 204. Le système était contrôlé par le logiciel Waters FractionLynx. La séparation a été effectuée alternativement sur deux colonnes Waters Symmetry (C<sub>18</sub>, 5µM, 19x50 mm, référence catalogue 186000210), une colonne étant en cours de  
20 régénération par un mélange eau/acétonitrile 95/5 (v/v) contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique, pendant que l'autre colonne était en cours de séparation. L'élué des colonnes a été effectuée en utilisant un gradient linéaire de 5 à 95% d'acétonitrile contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique dans l'eau contenant  
25 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique, à un débit de 10 mL/mn. A la sortie de la colonne de séparation, un millièbre de l'effluent est séparé par un LC Packing Accurate, dilué à l'alcool méthylique à un débit de 0,5 mL/mn et envoyé vers les détecteurs, à raison de 75% vers le détecteur à barrette de diodes, et les 25% restants vers le spectromètre de masse. Le reste de l'effluent (999/1000) est envoyé  
30 vers le collecteur de fractions où le flux est éliminé tant que la masse du produit attendu n'est pas détectée par le logiciel FractionLynx. Les formules moléculaires des produits attendus sont fournies au logiciel FractionLynx qui déclenche la collecte du produit quand le signal de masse détecté correspond à l'ion [M+H]<sup>+</sup> et/ou au [M+Na]<sup>+</sup>. Dans certains cas, dépendant des résultats de LC/MS analytique, quand

un ion intense correspondant à  $[M+2H]^{++}$  a été détecté, la valeur correspondant à la moitié de la masse moléculaire calculée (MW/2) est aussi fournie au logiciel FractionLynx. Dans ces conditions, la collecte est aussi déclenchée quand le signal de masse de l'ion  $[M+2H]^{++}$  et/ou  $[M+Na+H]^{++}$  sont détectés. Les produits ont été collectés en tube de verre tarés. Après collecte, les solvants ont été évaporés, dans un évaporateur centrifuge Savant AES 2000 ou Genevac HT8 et les masses de produits ont été déterminées par pesée des tubes après évaporation des solvants.

### Exemple 1

1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhylphényl)-urée

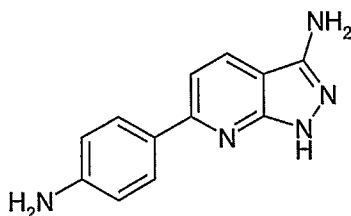


100 mg (0.44 mmol) de 6-(4-Amino-phényl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ylamine sont partiellement mis en solution dans 2.5 mL de THF anhydre. Le mélange est alors dégazé pendant 15 minutes avec de l'argon. 61.55  $\mu$ L (44.93 mg, 0.44 mmol, 1 éq.) de triéthylamine sont ensuite ajoutés. La solution est encore une fois dégazée 15 minutes. Finalement, 64.22  $\mu$ L (91 mg, 0.44 mmol, 1 éq.) de 2-Fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl-isocyanate sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité 2 heures à température ambiante sous atmosphère inerte. Après réaction, le mélange est filtré. Le filtrat est concentré. Un solide beige est isolé. Ce produit brut est ensuite purifié sur colonne de silice (13 g) C18 phase inverse avec un gradient d'éluant de 5 à 95% d'acétonitrile dans l'eau. Les fractions contenant le produit attendu sont lyophilisées. Un solide blanc est isolé. (10 mg).

MS (ES)  $MH^+m/z=431$ .

RMN  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5,52 (s large, 2H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,49 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,62 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,07 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 9,21 (m large, 1H) ; 9,63 (m large, 1H) ; 11,9 (m étalé, 1H).

6-(4-Amino-phényl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ylamine :

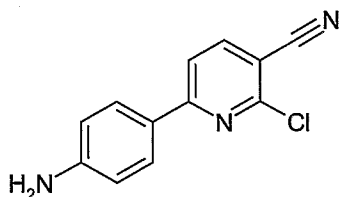


Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée, 0.97 mmol (222 mg) de 6-(4-Amino-phényl)-2-chloro-nicotinonitrile est mis en suspension dans 3.3 mL de 1-Propanol. 0.28 mL (0.290 g, 5.80 mmol, 6 éq.) d'hydrate d'hydrazine est ajouté. La suspension est chauffée 45 minutes à 130°C au four à micro-ondes. Le mélange est filtré et le solide est séché pour obtenir un solide vert (215 mg)

MS (IE)  $M^+m/z=225$ .

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.41 (sl, 4H), 6.63 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 2 Hz, 1H).

6-(4-Amino-phényl)-2-chloro-nicotinonitrile :

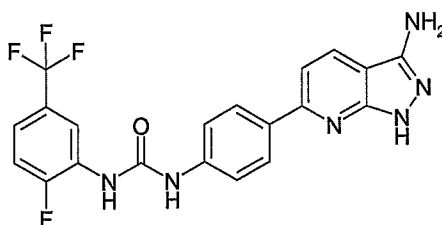


2.89 mmol (500 mg) de 2,6-dichloronicotinonitrile et 3.18 mmol (551 mg, 1.1 éq.) d'acide 4-aminophényl boronique sont mis en solution sous atmosphère inerte dans 33.3 mL de dioxane. 680 mg (8.09 mmol, 2.8 éq.) de bicarbonate de sodium puis 8.3 mL d'eau sont ensuite ajoutés. Le mélange est agité 5 minutes sous atmosphère inerte puis 334 mg (0.29 mmol, 0.1 éq.) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium est ajouté. Le mélange réactionnel est porté au reflux (100°C) pendant 2 heures puis est refroidi à température ambiante. Le milieu réactionnel est filtré puis extrait quatre fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées. Un solide jaune est alors obtenu. Ce brut est purifié sur une colonne de 90 g de silice, avec un gradient d'éluant de 20% à 50% d'acétate d'éthyle dans l'heptane. On obtient le produit attendu sous la forme d'un solide jaune (531 mg).

MS (ES)  $MH^+m/z=230$ .

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.94 (sl, 2H), 6.65 (d,  $j = 8$  hz, 2H), 7.89 (d,  $j = 8$  hz, 2H), 7.93 (d,  $j = 8$  hz, 1H), 8.27 (d,  $j = 8$  hz, 1H).

Voie alternative pour la préparation de la 1-[4-(3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée (schéma 2) :

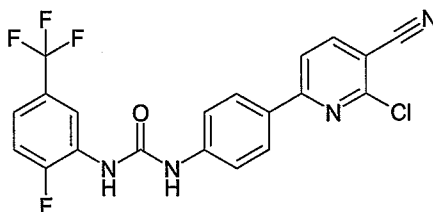


5

0.46 mmol (200 mg) de 1-[4-(6-Chloro-5-cyano-pyridin-2-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée est mis en suspension dans 3.2 mL de 1-propanol. 0.13 mL (0.14 g, 2.76 mmol, 6 éq.) d'hydrate d'hydrazine est ajouté. La suspension est chauffée à 80°C pendant 10h. Le mélange est filtré et le solide est séché pour obtenir 140 mg du produit attendu.

10

1-[4-(6-Chloro-5-cyano-pyridin-2-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée :



0.578 mmol (100 mg) de 2,6-dichloronicotinonitrile et 0.64 mmol (270 mg, 1.1 éq.) de 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée sont mis en solution sous atmosphère inerte dans 6.6 mL de dioxane. 136 mg (1.62 mmol, 2.8 éq.) de bicarbonate de sodium puis 1.6 mL d'eau sont ensuite ajoutés. Le mélange est agité 5 minutes sous atmosphère inerte puis 33.4 mg (0.029 mmol, 0.05 éq.) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium est ajouté.

Le mélange est mis au reflux (100°C) pendant 2 heures puis est refroidi à température ambiante. Le milieu réactionnel est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées. Un solide jaune est alors obtenu. Le brut est purifié sur

15

20

une colonne de 30 g de silice, avec un gradient d'éluant de 20% à 40% d'acétate d'éthyle dans l'heptane. On obtient un solide jaune (175 mg).

MS (ES)  $MH^+m/z=435$ .

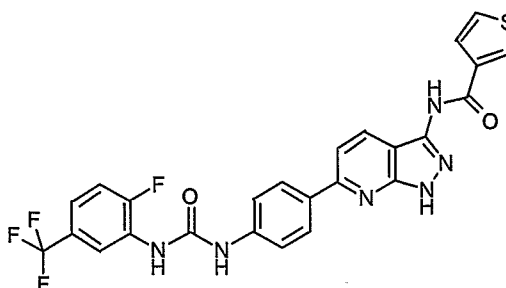
$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.40 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.56 (m, 1H).

La 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée est préparée selon le mode opératoire suivant :

A une solution de 1g de 4-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-aniline dans 15 ml de tétrahydrofurane on ajoute à température ambiante 936 mg de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phénylisocyanate, puis 0.64 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18h, puis traité au méthanol, et enfin évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur silice en utilisant comme éluant un mélange chlorure de méthylène / méthanol (99.5/0.5 puis 90/10). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées à sec pour donner 1.45g de 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée sous la forme d'un solide blanc. MS (ES)  $MH^+m/z=425$

### Exemple 2

20 Thiophene-3-carboxylic acid (6-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-amide



Une solution de 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée (80.0 mg, 0.186 mmol) dans la pyridine (2 mL) est refroidie à 5°C sous argon et du chlorure de l'acide thiophène-3-carboxylique (27 mg, 0.186 mmol, 1.0 eq.) est ajouté. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5,5 h. Un autre équivalent de chlorure de l'acide thiophène-3-carboxylique (27 mg, 0.186 mmol) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit. La réaction est reprise à l'eau, puis extraite avec de l'acétate

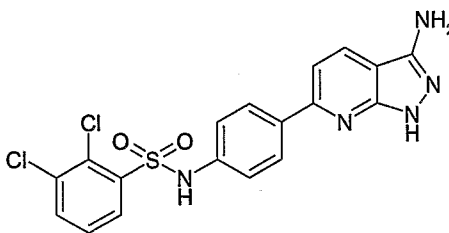
d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois avec une solution salée, séchée avec du sulfate de magnésium et concentrée. Un solide jaune-orangé est alors obtenu. Le brut est purifié sur une colonne de silice, avec un gradient d'éluant de 0% à 5% de méthanol dans le dichlorométhane. On obtient un solide beige : 13.5 mg.

5 MS (ES)  $MH^+ m/z=541$ .

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,40 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,65 (d large,  $J = 9,0$  Hz, 2H) ; 7,68 (dd partiellement masqué,  $J = 3,0$  et  $5,0$  Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,75 (m, 2H) ; 8,15 (d large,  $J = 9,0$  Hz, 2H) ; 8,39 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H) ; 8,50 (d large,  $J = 3,0$  Hz, 1H) ; 8,61 (dd,  $J = 2,5$  et  $7,5$  Hz, 1H) ; 9,21 (m étalé, 1H) ; 9,67 (m étalé, 1H) ; 10,9 (m étalé, 1H) ; 13,3 (m étalé, 1H) .

### Exemple 3

N-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-2,3-dichloro-benzènesulfonamide :



15 100 mg (0.44 mmol) de 6-(4-Amino-phényl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ylamine est mis en solution dans 3 mL de DMF anhydre. La solution est alors dégazée pendant 15 minutes avec de l'argon. 123.8  $\mu$ L (89.9 mg, 0.89 mmol, 2  $\text{eq.}$ ) de triéthylamine est ensuite ajoutée. La solution est encore une fois dégazée 15 minutes. Finalement, 0.109 g (0.444 mmol, 1  $\text{eq.}$ ) de chlorure de 2,3-dichlorophényl-sulfonyle est ajouté.

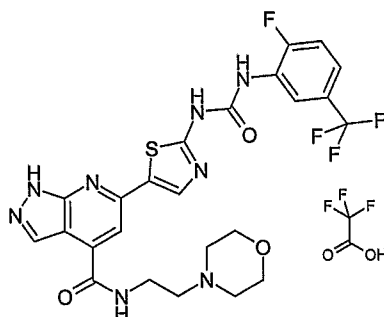
20 La solution est agitée à température ambiante sous argon pendant une nuit. En fin de réaction, 10 mL d'eau est ajouté. Un précipité jaune-brun se forme. Le mélange est filtré. Le solide est séché et purifié sur une colonne de 4 g de silice avec un gradient d'éluant de 0 à 10% de méthanol dans le dichlorométhane. Un solide beige est isolé. (11mg).

25 MS (ES)  $MH^+ m/z=434$ .

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 373K)  $\delta$  5,09 (s large, 2H) ; 7,09 (d large,  $J = 8,5$  Hz, 2H) ; 7,37 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H) ; 7,40 (t large,  $J = 8,5$  Hz, 1H) ; 7,69 (d large,  $J = 8,5$  Hz, 1H) ; 7,85 (d large,  $J = 8,5$  Hz, 2H) ; 8,02 (d large,  $J = 8,5$  Hz, 1H) ; 8,06 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H) ; 11,5 (m étalé, 1H) .

**Exemple 4**

Trifluoroacétate de 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-ureido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-ethyl)-amide :



- 5 Le produit de l'exemple 4 peut être préparé par le procédé décrit plus haut dans le schéma 4:

Synthèse de l'intermédiaire 1 :

- A une solution de 2-amino-thiazole-5-carboxaldéhyde (2.5g, 19.5 mmol) dans du DMF (120 mL) est ajouté du 2-fluoro-(5-trifluorométhyl)phénylisocyanate (4g, 19.5 mmol). La solution est chauffée à 70°C pendant 1h, évaporée et purifiée par chromatographie sur gel de silice, éluant hexane/EtOAc 1:1. Les fractions contenant l'intermédiaire 1 sont réunies et évaporées pour fournir l'intermédiaire 1 sous la forme d'un solide jaune. (4.28 g).

Synthèse de l'intermédiaire 2 :

- 15 A une solution de l'intermédiaire 1 (88 mg, 0.26 mmol) dans un mélange éthanol/DMSO 9:1 (2 mL) est ajoutée une solution de 1H-pyrazol-3-ylamine (22 mg, 0.26 mmol) dans 2 mL du même mélange de solvants contenant de l'acide pyruvique (23 mg, 0.26 mmol). Le mélange est chauffé à 75°C pendant 24h en présence d'oxygène, puis le milieu réactionnel est évaporé à sec pour fournir l'intermédiaire 2 sous forme d'un solide orange qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

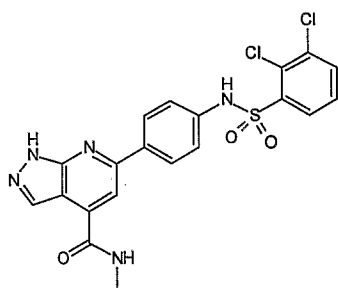
Préparation du produit de l'exemple 4 :

- L'intermédiaire 2 est dissous dans du THF sec (2 mL), du HOBt (36 mg, 0.26 mmol), puis du DIC est ajouté (42 µL, 0.26 mmol). Après 5 min, de la 2-morpholin-4-yléthylamine (39 µL, 0.3 mmol) est ajoutée. L'agitation est poursuivie pendant 5h à température ambiante, puis le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant EtOAc/MeOH/TEA 94:5:1 en utilisant un gradient de EtOAc/MeOH/TEA 90:9:1. Les fractions contenant le produit sont combinées et évaporées, puis purifiées par chromatographie LC/MS,

(phase inverse, éluant eau + 0,1% TFA avec un gradient de 25 à 85% d'acétonitrile sur une période de 8 minutes. Les fractions contenant le produit attendu sont rassemblées et évaporées sous pression réduite pour fournir le produit sous forme d'un solide jaune (10.6 mg).

## 5 Exemple 5

N-[4-(3-Amino-4-méthylaminocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide :



10 Le produit de l'exemple 5 peut être préparé par le procédé décrit plus haut dans le schéma 5:

Synthèse de l'intermédiaire 1 :

219 mg de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline, sont dissous avec 245mg (1mmol) de chlorure de 2,3-dichlorobenzènesulfonyle dans 2 ml DCM et 120 $\mu$ l (1.5 $\mu$ mol) de pyridine. Le mélange est agité pendant 6 heures à température  
15 ambiante puis séché sous vide pour obtenir le produit désiré sous forme d'un solide rouge clair.

MS (ES)  $MH^+$   $m/z=428$

Synthèse de l'intermédiaire 2 :

84 g de sel sodique de diéthyle oxalacétate sont dissous avec 33.2g de 2-amino  
20 pyrazole dans 600ml de AcOH/H<sub>2</sub>O (1:3). Le mélange est chauffé pendant 6 heures à 80°C. Le produit est précipité après refroidissement, filtré et séché sous vide (17.9g).

<sup>1</sup>H NMR (600 M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 13.74 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.40 (q,  $J = 7.1$  Hz) 2H), 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz) 3H)

25 Synthèse de l'intermédiaire 3 :

2.07g (10 mmol) de l'intermédiaire 2, 20ml de toluène et 2.87g (10 mmol) POBr<sub>3</sub> sont chauffés dans un bain d'huile à 110 °C, sous agitation. Le mélange est évaporé et purifié sur une colonne de silice, élué avec 20% AcOEt 80% hexane pour donner (après évaporation) 300mg du produit recherché.

$^1\text{H}$  NMR (600 M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 14.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.49 (q,  $J = 7.1$  Hz) 2H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz) 3H)

Synthèse de l'intermédiaire 4 :

5 74  $\mu\text{mol}$  de l'intermédiaire 3 (20 mg), 74  $\mu\text{mol}$  de l'intermédiaire 1, 185  $\mu\text{mol}$  de carbonate de césium, et 7.4  $\mu\text{mol}$  de Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> sont dissous dans THF et 20% H<sub>2</sub>O (750  $\mu\text{l}$  volume total). Le mélange est chauffé au micro-ondes pendant 25 min à 155°C (puissance 55W). Le produit est évaporé et purifié par chromatographie LC/MS dans l'eau avec 0.1 % d'acide trifluoroacétique et un gradient de 25 à 95 %  
10 acétonitrile sur 9 minutes. Le produit est séché sous vide MS (ES) MH<sup>+</sup> m/z=463

Préparation du produit de l'exemple 5

L'intermédiaire 4 (20mg, 43.3 $\mu\text{mol}$ ) est dissous dans DMF (0.5 ml), avec HOBT (14.6 mg, 108.25  $\mu\text{mol}$ ) et DIC (16.9  $\mu\text{l}$ , 108.25  $\mu\text{mol}$ ). 0.5 mmol de méthylamine (1M dans THF, 0.5 ml) sont ajoutés. Le mélange est chauffé au micro-ondes pendant 20 min à  
15 105°C (puissance 25W). Le produit est évaporé et purifié par chromatographie LC/MS dans l'eau avec 0.1 % d'acide trifluoroacétique et un gradient de 25 à 95 % acétonitrile sur 9 minutes. Le produit est séché sous vide pour obtenir un solide jaune clair.

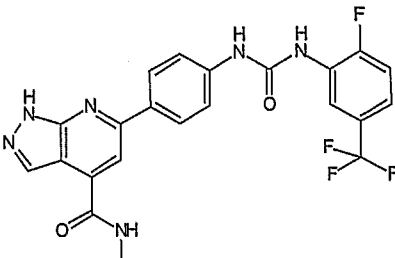
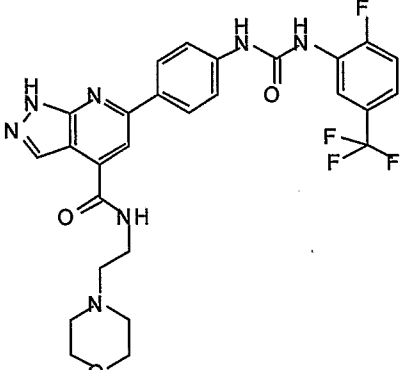
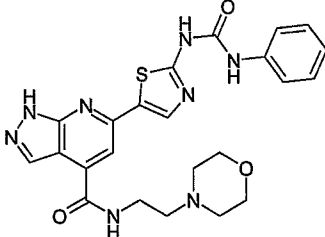
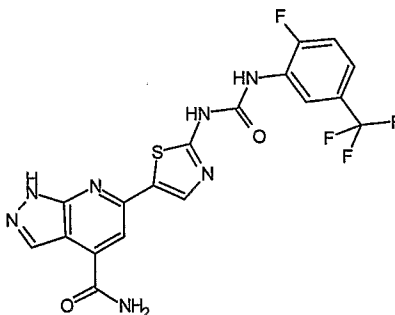
MS (ES) MH<sup>+</sup> m/z=476

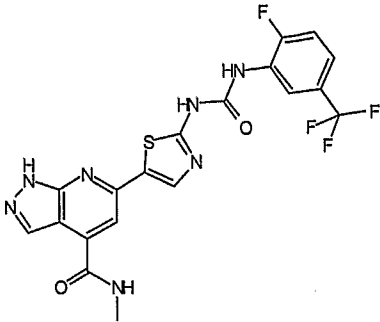
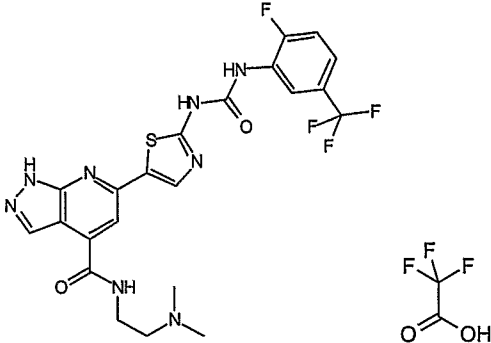
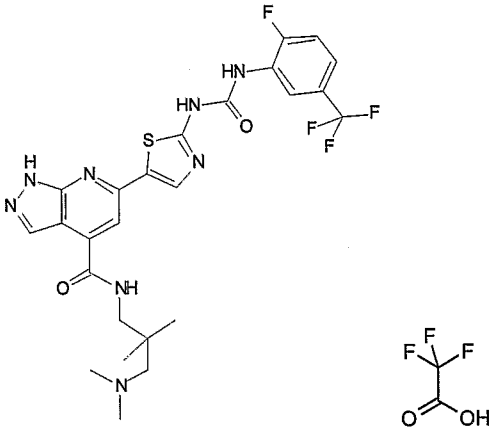
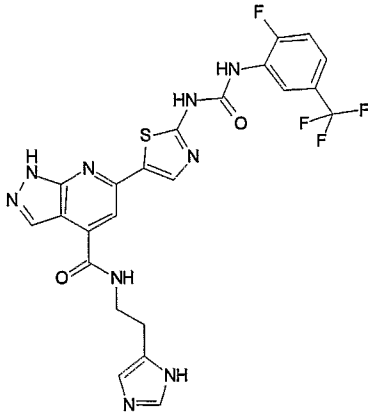
20  $^1\text{H}$  NMR (600 M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm: 13.79 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 7.8$  Hz) 2H) 8.09 (d,  $J = 8.27$  Hz) 1H), 7.94 (d,  $J = 8.05$  Hz) 1H), 7.28 (d,  $J = 4.31$  Hz) 2H), 2.88 (d,  $J = 4.31$  Hz) 3H) 7.58 (q,  $J = 8.08$  Hz) 1H), 8.86 (t,  $J = 4.43$  Hz) 1H)

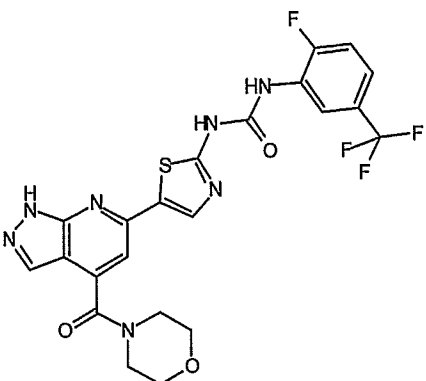
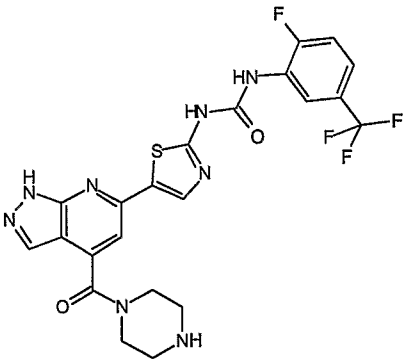
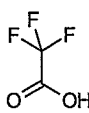
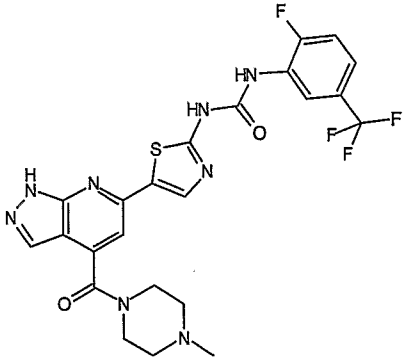

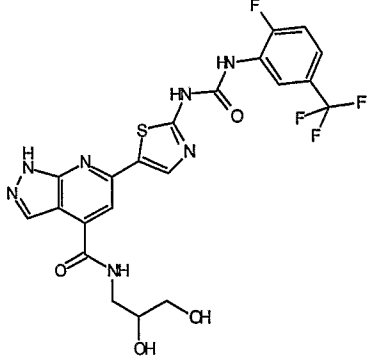
## 25 Exemples 6 à 62:

En opérant selon les modes opératoires décrits précédemment, on obtient les produits du tableau 1 suivant :

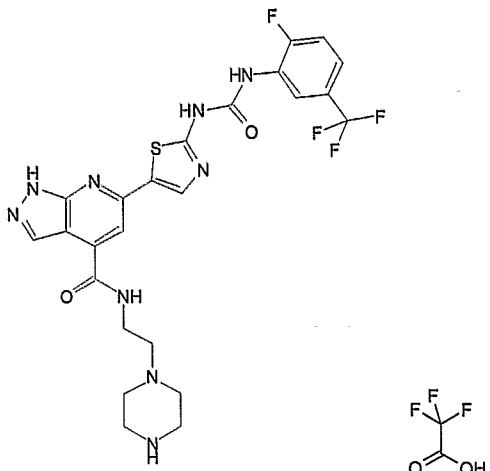
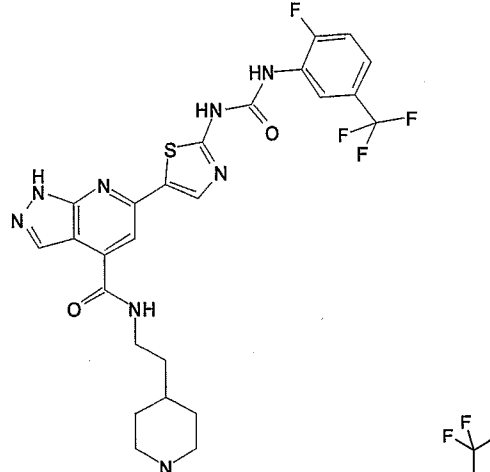
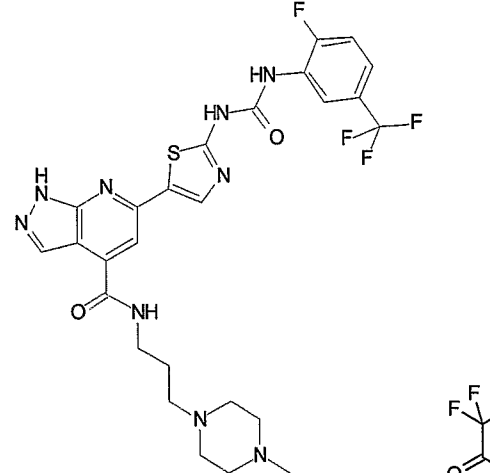
Exemple	Formule	ESI (MS) (m/z)
6		459

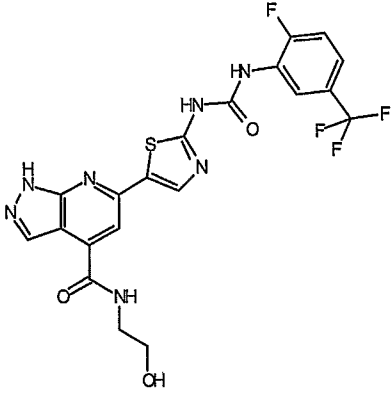
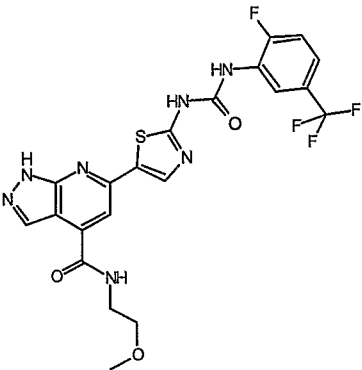
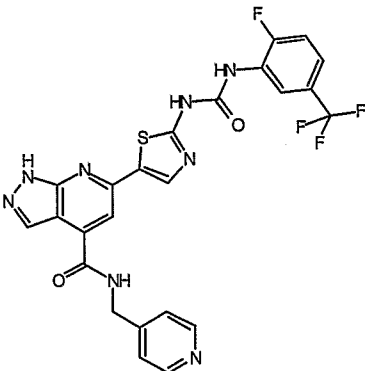
<p>7</p>		<p>473</p>
<p>8</p>		<p>573</p>
<p>9</p>		<p>494</p>
<p>10</p>		<p>466</p>

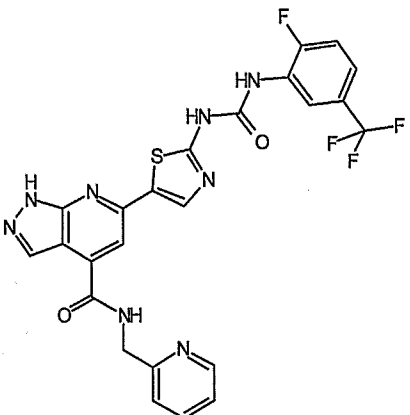
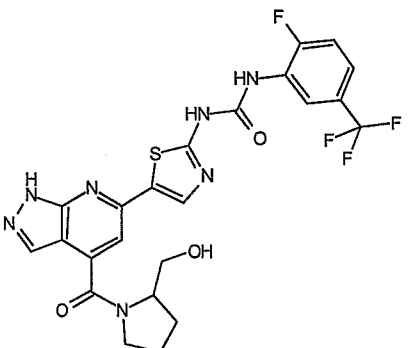
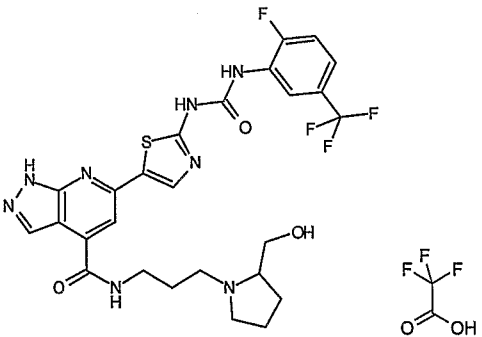
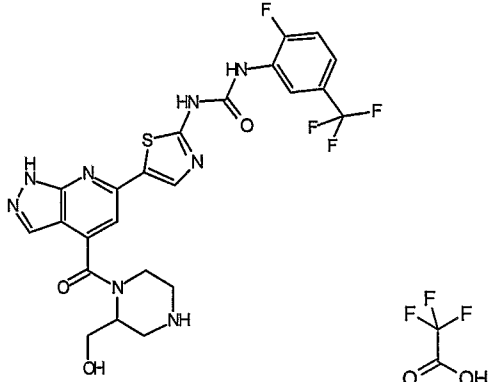
<p>11</p>		<p>480</p>
<p>12</p>		<p>538</p>
<p>13</p>		<p>580</p>
<p>14</p>		<p>561</p>

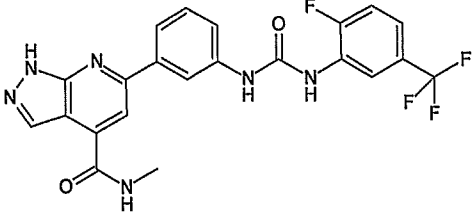
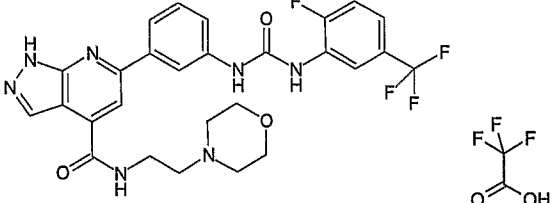
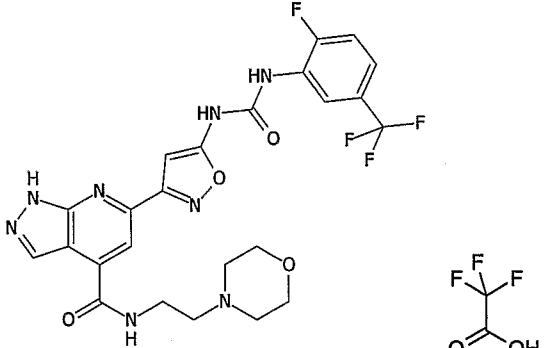
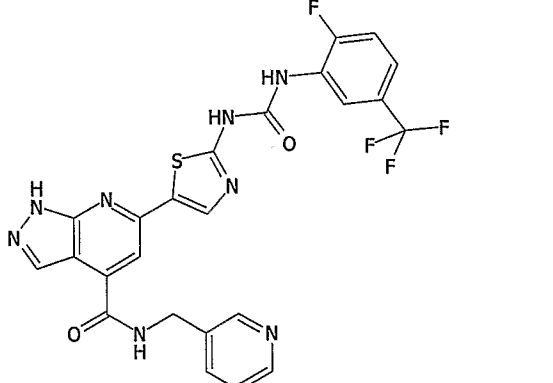
<p>15</p>		<p>536</p>
<p>16</p>	 	<p>535</p>
<p>17</p>	 	<p>550</p>
<p>18</p>		<p>540</p>

<p>19</p>		<p>532</p>
<p>20</p>		<p>474</p>
<p>21</p>		<p>574</p>
<p>22</p>		<p>594</p>

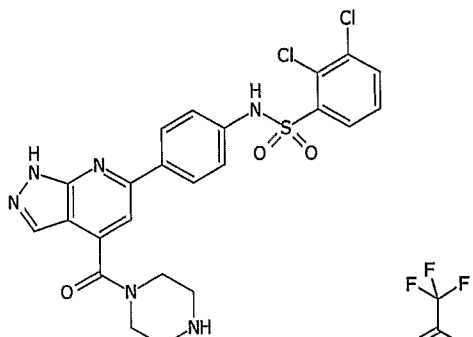
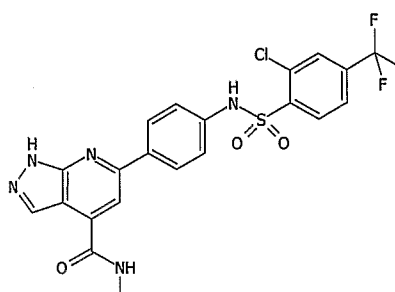
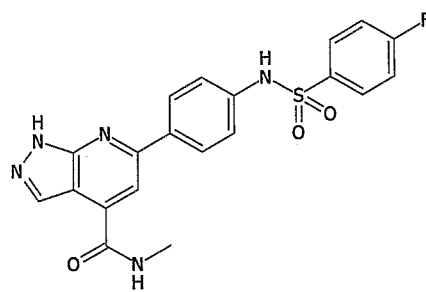
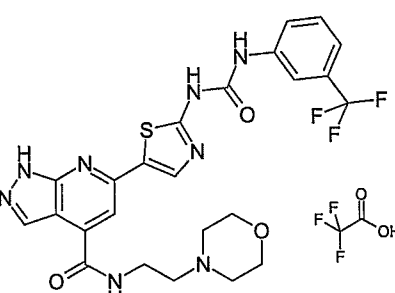
<p>23</p>		<p>579</p>
<p>24</p>		<p>578</p>
<p>25</p>		<p>607</p>

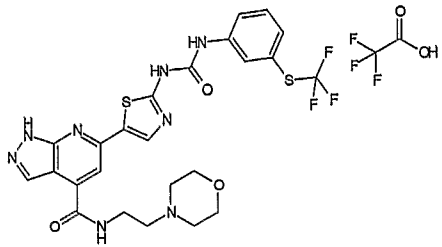
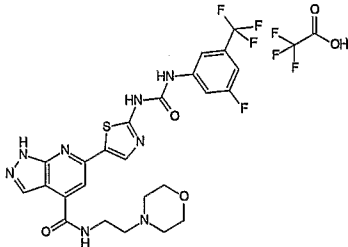
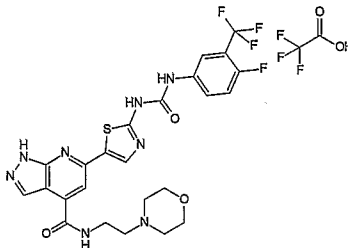
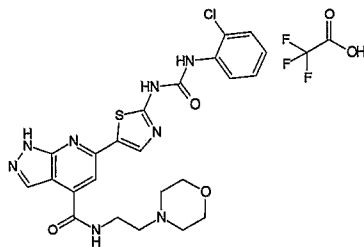
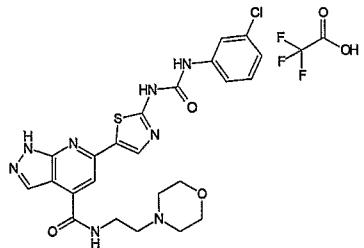
26	 <chem>OCCNC(=O)c1nc2c(ncn2)c3c1sc3NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)c(F)c4</chem>	510
27	 <chem>COCNCC(=O)c1nc2c(ncn2)c3c1sc3NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)c(F)c4</chem>	524
28	 <chem>C1=CC=NC=C1CNCC(=O)c1nc2c(ncn2)c3c1sc3NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)c(F)c4</chem>	558

<p>29</p>		<p>558</p>
<p>30</p>		<p>551</p>
<p>31</p>		<p>608</p>
<p>32</p>		<p>566</p>

<p>33</p>		<p>473</p>
<p>34</p>		<p>573</p>
<p>35</p>		<p>563</p>
<p>36</p>		<p>558</p>

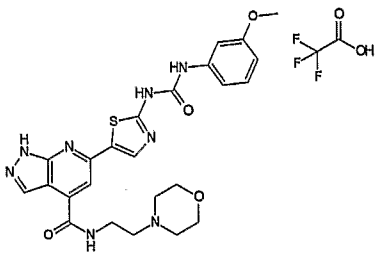
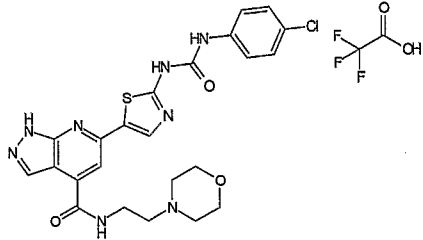
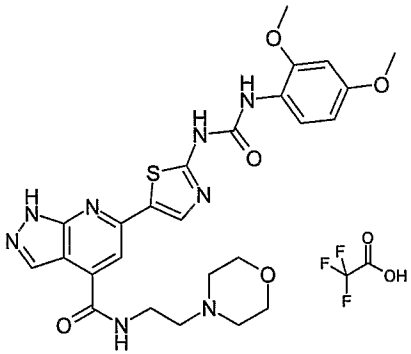
<p>37</p>		<p>591</p>
<p>38</p>		<p>581</p>
<p>39</p>		<p>579</p>
<p>40</p>		<p>542</p>

41	 <chem>C1CCNCC1C(=O)c2cnc3c2n[nH]3Nc4ccc(S(=O)(=O)c5cc(Cl)ccc5)cc4</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	532
42	 <chem>CNC(=O)c2cnc3c2n[nH]3Nc4ccc(S(=O)(=O)c5cc(Cl)cc(C(F)F)c5)cc4</chem>	511
43	 <chem>CNC(=O)c2cnc3c2n[nH]3Nc4ccc(S(=O)(=O)c5ccc(F)cc5)cc4</chem>	426
44	 <chem>C1CCN(C1)CCNC(=O)c2cnc3c2n[nH]3Nc4ccc(S(=O)(=O)c5ccc(C(F)(F)F)cc5)cc4</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	561

45		593
46		579
47		579
48		527
49		527

<p>50</p>		<p>579</p>
<p>51</p>		<p>545</p>
<p>52</p>		<p>523</p>
<p>53</p>		<p>529</p>
<p>54</p>		<p>529</p>

<p>55</p>		<p>561</p>
<p>56</p>		<p>511</p>
<p>57</p>		<p>561</p>
<p>58</p>		<p>577</p>
<p>59</p>		<p>518</p>

60		523
61		527
62		553

## Détermination de l'activité des composés – Protocoles expérimentaux

### 1. FAK

L'activité inhibitrice des composés sur FAK est déterminée par une mesure de l'inhibition de l'autophosphorylation de l'enzyme en utilisant un test de fluorescence résolue dans le temps (HTRF).

L'ADNc complet de FAK humain, dont l'extrémité N-terminale a été marquée à l'histidine, a été cloné dans un vecteur d'expression baculovirus pFastBac HTc. La protéine a été exprimée et purifiée à environ 70% d'homogénéité.

L'activité kinase est déterminée en incubant l'enzyme (6.6 µg/mL) avec différentes concentrations de composé à tester dans un tampon 50 mM Hepes pH = 7,2, 10 mM

MgCl<sub>2</sub>, 100 μM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 15 μM d'ATP pendant 1 heure à 37°C. La réaction enzymatique est stoppée par l'addition de tampon Hepes pH = 7,0 contenant 0.4 mM KF, 133 mM EDTA, 0.1 % BSA et le marquage est effectuée, pendant 1 à 2 heures à température ambiante, par l'addition dans ce tampon d'un anticorps anti-Histidine  
5 marqué avec XL665 et d'un anticorps monoclonal phosphospécifique de la tyrosine conjugué à du cryptate d'euporium (Eu-K). Les caractéristiques des deux fluorophores sont disponibles dans G. Mathis et al., *Anticancer Research*, 1997, 17, pages 3011-3014. Le transfert d'énergie entre le cryptate d'euporium excité vers le XL665 accepteur est proportionnel au degré d'autophosphorylation de FAK. Le  
10 signal de longue durée spécifique de XL-665 est mesuré dans un compteur de plaques Packard Discovery. Tous les essais sont effectués en double exemplaire et la moyenne des deux essais est calculée. L'inhibition de l'activité d'autophosphorylation de FAK avec des composés de l'invention est exprimée en pourcentage d'inhibition par rapport à un contrôle dont l'activité est mesurée en  
15 l'absence de composé test. Pour le calcul du % d'inhibition, le ratio [signal à 665 nm/signal à 620 nm] est considéré.

## 2. KDR

L'effet inhibiteur des composés est déterminé dans un test de phosphorylation de substrat par l'enzyme KDR *in vitro* par une technique de scintillation (plaque 96  
20 puits, NEN).

Le domaine cytoplasmique de l'enzyme KDR humaine a été cloné sous forme de fusion GST dans le vecteur d'expression baculovirus pFastBac. La protéine a été exprimée dans les cellules SF21 et purifiée à environ 60 % d'homogénéité.

L'activité kinase de KDR est mesurée dans 20 mM MOPS, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM  
25 MnCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 2.5 mM EGTA, 10 mM b-glycérophosphate, pH = 7.2, en présence de 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 μM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1 mM NaF. 10 μl du composé sont ajoutés à 70 μl de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme KDR à 4°C. La réaction est lancée en ajoutant 20 μl de solution contenant 2 μg de substrat (fragment SH2-SH3 de la PLC<sub>γ</sub> exprimée sous forme de protéine de fusion GST), 2  
30 μCi γ <sup>33</sup>P[ATP] et 2 μM ATP froid. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 μl) de 200 mM EDTA. Le tampon d'incubation est retiré, et les puits sont lavés trois fois avec 300 μl de PBS. La radioactivité est

mesurée dans chaque puits en utilisant un compteur de radioactivité Top Count NXT (Packard).

Le bruit de fond est déterminé par la mesure de la radioactivité dans quatre puits différents contenant l'ATP radioactif et le substrat seul.

- 5 Un contrôle d'activité totale est mesuré dans quatre puits différents contenant tous les réactifs ( $\gamma^{33}\text{P}$ -[ATP], KDR et substrat PLC $\gamma$ ) mais en l'absence de composé.

L'inhibition de l'activité KDR avec le composé de l'invention est exprimée en pourcentage d'inhibition de l'activité contrôle déterminée en l'absence de composé.

- 10 Le composé SU5614 (Calbiochem) (1  $\mu\text{M}$ ) est inclus dans chaque plaque comme contrôle d'inhibition.

### 3. Tie2

- 15 La séquence codante de Tie2 humain correspondant aux acides aminés du domaine intracellulaire 776-1124 a été générée par PCR en utilisant le cDNA isolé de placenta humain comme modèle. Cette séquence a été introduite dans un vecteur d'expression *baculovirus* pFastBacGT sous forme de protéine de fusion GST.

L'effet inhibiteur des molécules est déterminé dans un test de phosphorylation de PLC par Tie2 en présence de GST-Tie2 purifiée à environ 80% d'homogénéité. Le substrat est composé des fragments SH2-SH3 de la PLC exprimée sous forme de protéine de fusion GST.

- 20 L'activité kinase de Tie2 est mesurée dans un tampon MOPS 20mM pH 7.2, contenant 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 10 mM  $\text{MnCl}_2$ , 1 mM DTT, 10 mM de glycérophosphate. Dans une plaque 96 puits FlashPlate maintenue sur glace, on dépose un mélange réactionnel composé de 70  $\mu\text{l}$  de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme GST-Tie2 par puits. Ensuite 10  $\mu\text{l}$  de la molécule à tester diluée dans du DMSO à une  
25 concentration de 10 % maximum sont ajoutés. Pour une concentration donnée, chaque mesure est effectuée en quatre exemplaires. La réaction est initiée en ajoutant 20  $\mu\text{l}$  de solution contenant 2  $\mu\text{g}$  de GST-PLC, 2  $\mu\text{M}$  d'ATP froid et 1  $\mu\text{Ci}$  d' $^{33}\text{P}$ [ATP]. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 $\mu\text{l}$ ) d'EDTA à 200 mM. Après élimination du tampon d'incubation, les  
30 puits sont lavés trois fois avec 300  $\mu\text{l}$  de PBS. La radioactivité est mesurée sur un MicroBeta1450 Wallac.

L'inhibition de l'activité Tie2 est calculée et exprimée en pourcentage d'inhibition par rapport à l'activité contrôle déterminée en l'absence de composé.

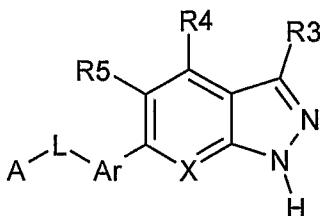
Exemple	IC 50 (nM)		
	KDR	Tie2	FAK
1	119	192	10000
2	6	7	
3	10000	75	10000
4	83	1	343
5	10000	13	10000
9	6824	443	10000
11	581	8	927
12	2360	30	
13	373	4	
14	293	7	
15	70	2	
16	200	7	
17	46	1	
20	10000	777	
21	10000	6034	
22	511	4	
23	527	6	

24	133	2	
26	387	3	
28	4658	105	
29	160	3	
31	647	9	
33	10000	2697	
34	10000	4144	
55	3538	88	

REVENDICATIONS

1. Produit de formule générale (I) suivante :

10



Formule (I)

dans laquelle :

15

1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, hétérocyclyle substitué, cycloalkyle, et cycloalkyle substitué ;

20

2) L est sélectionné dans le groupe constitué par : NH, NH-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH, NH-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-NH, NH-CO, CO-NH, CH<sub>2</sub>-CO-NH, NH-CO-CH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>2</sub>-CO, CO-CH<sub>2</sub>-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH, CH<sub>2</sub>-NH-CO-NH, NH-CO-NH-CH<sub>2</sub>, et NH-CO-CH<sub>2</sub>-CO-NH;

3) X est N ou NO ;

25

4) R<sub>3</sub> est sélectionné dans le groupe constitué par H et NHMR''<sub>3</sub>, dans lequel M est sélectionné dans le groupe constitué par : liaison, CO, CO-NH, CS, CS-NH, SO<sub>2</sub>; et dans lequel R''<sub>3</sub> est sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, et hétérocyclyle substitué ;

30

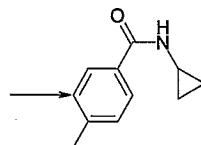
5) R<sub>4</sub> est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, alkyle, alkyle substitué, OR''<sub>4</sub>, N(R''<sub>5</sub>)(R''<sub>6</sub>), CON(R''<sub>5</sub>)(R''<sub>6</sub>), dans lequel R''<sub>4</sub> est choisi parmi H, phényle, phényle substitué, alkyle, alkyle substitué, et dans lequel R''<sub>5</sub> et R''<sub>6</sub> sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle, hétérocyclyle

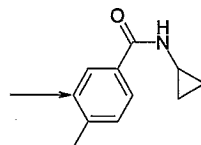
35

substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué ou bien R'5 et R'6 sont liés entre eux pour former un cycle saturé de 4 à 8 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, éventuellement substitué;

6) R5 est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, R'2, CN, O(R'2), OC(O)(R'2), OC(O)N(R'2)(R'3), OS(O<sub>2</sub>)(R'2), N(R'2)(R'3), N=C(R'2)(R'3), N(R'2)C(O)(R'3), N(R'2)C(O)O(R'3), N(R'4)C(O)N(R'2)(R'3), N(R'4)C(S)N(R'2)(R'3), N(R'2)S(O<sub>2</sub>)(R'3), C(O)(R'2), C(O)O(R'2), C(O)N(R'2)(R'3), C(=N(R'3))(R'2), C(=N(OR'3))(R'2), S(R'2), S(O)(R'2), S(O<sub>2</sub>)(R'2), S(O<sub>2</sub>)O(R'2), S(O<sub>2</sub>)N(R'2)(R'3) ; dans lequel chaque R'2, R'3, R'4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué; et R'2 et R'3 peuvent être liés entre eux pour former un cycle contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N ;

À la condition que lorsque X est N, R3 est NH<sub>2</sub>, Ar et A sont phényle non substitué, L est NHCO lié en para de Ar, et R5 est H, alors R4 n'est pas choisi parmi : phényle, *o*-chlorophényle, cinnamyle,  $\alpha$ -furfuryle, *o*-hydroxyphényle, *p*-hydroxy-*m*-méthoxyphényle, *p*-méthylthiophényle, *p*-méthoxyphényle, *o*-nitrophényle, *m*-phénoxyphényle, et à la condition que lorsque X est N, R5 est H,



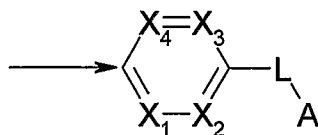
R4 est H, et Ar-L-A est un groupe , alors R3 n'est pas choisi parmi : amino, acétylamino, [(4-fluorophényl)carbonyl]amino, (2-méthylpropanoyl)amino, -(cyclopentylcarbonyl)amino, propanoylamino, [(4-méthylphényl)carbonyl]amino, {[4-(méthoxy)phényl]carbonyl}amino, (2-thiénylcarbonyl)amino, (méthylsulfonyl)amino, -[(4-fluorophényl)sulfonyl]amino, (éthylsulfonyl)amino, (propylsulfonyl)amino, (3-thiénylsulfonyl)amino, [(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]amino, (2-thiénylsulfonyl)amino, (1-méthyléthyl)amino.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle, cycloalkyle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, hétérocyclyle substitué, et cycloalkyle substitué ;

- 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par : NH, NH-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH, NH-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-NH, CH<sub>2</sub>-CO-NH, NH-CO-CH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>2</sub>-CO, CO-CH<sub>2</sub>-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH, CH<sub>2</sub>-NH-CO-NH, NH-CO-NH-CH<sub>2</sub>, et NH-CO-CH<sub>2</sub>-CO-NH;
- 5 3) X est N ;
- 4) R<sub>3</sub> est sélectionné parmi H , NH<sub>2</sub> et NHCOR''<sub>3</sub>, dans lequel R''<sub>3</sub> est sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, et
- 10 hétérocyclyle substitué ;
- 5) R<sub>4</sub> est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, alkyle, alkyle substitué, CON(R''<sub>5</sub>)(R''<sub>6</sub>) dans lequel R''<sub>5</sub> et R''<sub>6</sub> sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle substitué, -
- 15 (C1-C6)alkyle-hétéroaryle, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué ou bien R''<sub>5</sub> et R''<sub>6</sub> sont liés entre eux pour former un cycle saturé de 4 à 8 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, éventuellement substitué ;
- 20 6) R<sub>5</sub> est H.
3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que Ar est choisi dans le groupe constitué par : thiazolyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué.

- 25 4. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que Ar-L-A est :



dans lequel chaque X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> et X<sub>4</sub> est indépendamment choisi parmi N et C-R''<sub>5</sub>, dans lequel R''<sub>5</sub> a la même définition que R<sub>5</sub>.

5. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que L-A est sélectionné dans le groupe constitué par NH-CO-NH-A et NH-SO<sub>2</sub>-A.

6. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que A est sélectionné dans le groupe constitué par : phényle, pyridyle, pyrimidyle, thiényl, furyl, pyrrolyl, oxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué.
7. Produit selon la revendication 6, caractérisé en ce que A est sélectionné dans le groupe constitué par : phényle, pyrazolyle et isoxazolyle ; éventuellement substitué.
8. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que A est substitué par un premier substituant sélectionné dans le groupe constitué par halogène, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, O-alkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituant choisi parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle.
9. Produit selon la revendication 8, caractérisé en ce que A est substitué par un deuxième substituant sélectionné dans le groupe constitué par F, Cl, Br, I, OH, SH, SO<sub>3</sub>M, COOM, CN, NO<sub>2</sub>, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), (C1-C3)alkyle-OH, (C1-C3)alkyle-N(R8)(R9), (C1-C3)alkyle-(R10), (C1-C3)alkyle-COOH, N(R8)(R9) ; dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyle-O(C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleNH<sub>2</sub>, (C1-C3)alkyleN(R8)(R9), (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO<sub>3</sub>M ; dans lequel lorsque R8 et R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes ; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K ; et dans lequel R10 est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.
10. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que A est choisi parmi phényle, pyrazolyle et isoxazolyle ; éventuellement substitué par halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, O-(C1-C4)alkyle, S-(C1-C4)alkyle, O-(C1-C4)alkyle halogéné, et S-(C1-C4)alkyle halogéné, et en ce que, lorsque A est disubstitué, les deux substituants de A peuvent former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S.
11. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R4 est H ou CON(R''5)(R''6), avec R''5 et R''6 tels que définis précédemment.

12. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
- 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée ;
- 5 Thiophene-3-carboxylic acid (6-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-amide ;  
 Trifluoroacétate de 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 10 6-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid amide ;  
 6-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid méthylamide ;  
 6-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 15 6-[2-(3-Phényl-uréido)-thiazol-5-yl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;  
 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid amide ;  
 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid méthylamide ;
- 20 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-diméthylamino-éthyl)-amide ;  
 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (3-diméthylamino-2,2-diméthyl-propyl)amide ;
- 25 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid [2-(3H-imidazol-4-yl)-éthyl]-amide ;  
 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-{5-[4-(morpholine-4-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-thiazol-2-yl}-urée ;
- 30 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-{5-[4-(pipérazine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-thiazol-2-yl}-urée ;  
 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-{5-[4-(4-méthyl-pipérazine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-thiazol-2-yl}-urée ;  
 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2,3-dihydroxy-propyl)-amide ;
- 35 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2H-pyrazol-3-yl)-amide ;  
 6-{6-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid méthylamide ;  
 6-{6-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 40

- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (3-morpholin-4-yl-propyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-pipérazin-1-yl-éthyl)-amide ;
- 5 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-pipéridin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid [3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propyl]amide ;
- 10 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-hydroxy-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-méthoxy-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (pyridin-4-ylméthyl)-amide ;
- 15 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide ;
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-{5-[4-(2-hydroxyméthyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-thiazol-2-yl}-urée ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid [3-(2-hydroxyméthyl-pyrrolidin-1-yl)propyl]-amide ;
- 20 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-{5-[4-(2-hydroxyméthyl-pipérazine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-thiazol-2-yl}-urée ;
- 6-{3-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid méthylamide ;
- 25 6-{3-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{5-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-isoxazol-3-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (pyridin-3-ylméthyl)-amide ;
- 30 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid [2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-éthyl]-amide ;
- 6-{5-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 35 6-{5-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiophen-2-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(3-Trifluorométhylsulfanyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 40

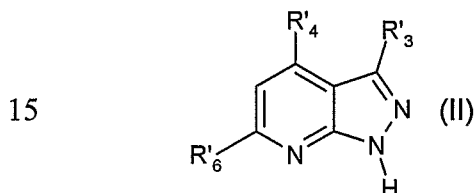
- 6-{2-[3-(3-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(4-Fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 5 6-{2-[3-(2-Chloro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(3-Chloro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 10 6-{2-[3-(2-Fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2-Méthoxy-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 15 6-{2-[3-(2,5-Difluoro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2,4-Difluoro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 20 6-{2-[3-(2-Fluoro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(3,4-Dichloro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 25 6-{2-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(3-Cyano-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 30 6-{2-[3-(3-Méthoxy-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(4-Chloro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2,4-Diméthoxy-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide.
- 35 13. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
- N-[4-(4-(2-morpholin-4-yl-éthyl)aminocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-3-chloro-benzenesulfonamide ;
- 40 N-[4-(4-(pipérazine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide ;

- N-[4-(4-méthylaminocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-2-chloro-4-trifluorométhyl-benzenesulfonamide ;  
N-[4-(4-méthylaminocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-4-fluoro-benzenesulfonamide ;  
5 N-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide ;  
N-[4-(3-Amino-4-méthylaminocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide ;
14. Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en  
10 ce qu'il est sous forme :
- a) non chirale, ou
  - b) racémique, ou
  - c) enrichie en un stéréo-isomère, ou
  - d) enrichie en un énantiomère ;
- 15 et en ce qu'il est éventuellement salifié.
15. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendication 1 à 14, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du produit de formule (I).
- 20 16. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
17. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, comme agent inhibiteur d'une réaction catalysée par une ou plusieurs kinases.
- 25 18. Utilisation d'un produit selon la revendication 17, caractérisée en ce que la kinase est choisie parmi FAK, KDR et Tie2.
19. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.
20. Utilisation selon la revendication 19, caractérisée en ce que l'état pathologique  
30 est le cancer.
21. Utilisation selon la revendication 19 ou 20, caractérisée en ce que l'état pathologique est choisi parmi l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite et/ou ses douleurs associées, les maladies inflammatoires de l'intestin telle que la recto-

colite hémorragique ou la maladie de Crohn's, les pathologies de l'œil telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les rétinopathies diabétiques, l'inflammation chronique, le psoriasis, et des cancers particuliers tels que le sarcome de Kaposi ou l'hémoangiome infantile.

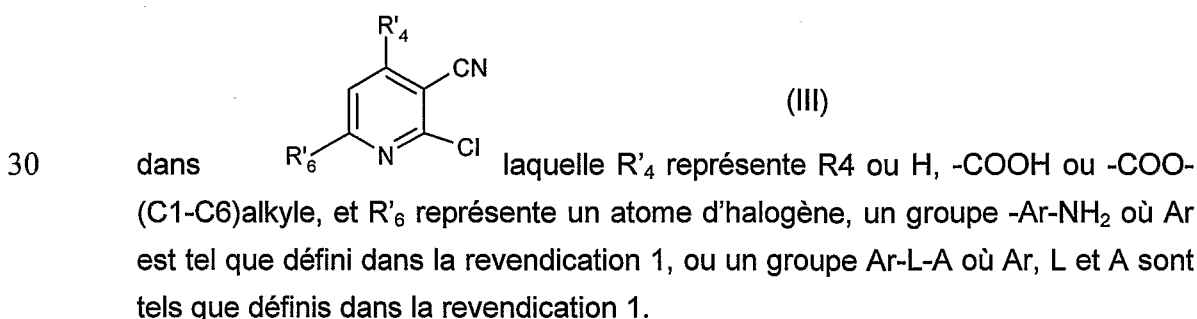
- 5 22. Utilisation, selon les revendications 19 à 21, d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, pour le traitement ou la prévention d'un état pathologique caractérisé en ce que le produit est administré seul ou en association avec d'autres principes actifs notamment des anti-cancéreux tels que des produits cytotoxiques, cytostatiques, anti-angiogéniques, ou anti-métastatiques.
- 10

23. Produits de formule générale (II) suivante :



20 dans laquelle  $R'_4$  représente  $R_4$  ou H,  $-COOH$  ou  $-COO-(C1-C6)alkyle$ ,  $R'_3$  représente H,  $-NH_2$  ou  $-NHCO$ -thiényle, et  $R'_6$  représente un atome d'halogène, un groupe  $-Ar-NH_2$  où Ar est tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe  $Ar-L-A$  où Ar, L et A sont tels que définis dans la revendication 1.

24. Produits de formule générale (III) suivante :



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2006/001861

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00 C07D213/85

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D A61K A61P

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

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/19828 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT; HIRST, GAVIN, C; RAFFERTY, PAUL; RITTER, KURT) 22 March 2001 (2001-03-22) Composés génériques de formule 95 -----	1-24
A	WO 2004/096130 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; WU, ZHICAI) 11 November 2004 (2004-11-11) the whole document -----	1-24
X	WO 03/008405 A (OREAL [FR]; FESSMANN THILO [FR]; TERRANOVA ERIC [FR]) 30 January 2003 (2003-01-30) 2-(3-amino-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyri din-6-yl)-2H-pyrazole-3,4-diamine page 5 ----- -/--	23

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 December 2006

Date of mailing of the international search report

15/01/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gregoire, Ariane

2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/001861

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SENNITSKAYA, L. V. ET AL:            "IR-spectroscopic study of the structure of indazoles, pyrazolo[3,4-b]pyridines, and pyrazolo[3,4-b]pyrazine"            KHIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII , (5), 662-7 CODEN: KGSSAQ; ISSN: 0132-6244, 1977, XP001248556            6-chloro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine et son sel HCl.</p>	23
X	<p>HOLLAND, GERALD F. ET AL: "Heterocyclic tetrazoles, a new class of lipolysis inhibitors"            JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 10(2), 149-54 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1967, XP002186552            3-cyano-2,6-dichloro-4-trifluoromethylpyridine page 153, intermédiaire, col de gauche.</p>	24
X	<p>SARKAR, TARUN K. ET AL: "A Pummerer-based generation and trapping of furo[3,4-c]pyridines: an approach to nitrogen containing heterocyclic analogues of 1-arylnaphthalene lignans"            TETRAHEDRON LETTERS , 43(7), 1341-1344 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 2002, XP004333918            compound 8</p>	24
X	<p>GB 1 302 287 A (ROY DENNIS BOWDEN)            4 January 1973 (1973-01-04)            claim 3</p>	24
X	<p>DD 154 538 A1 (SCHROETTER EBERHARD; SCHICK HANS; NIEDRICH HARTMUT; OEHME PETER; PIESC) 31 March 1982 (1982-03-31)            example 14</p>	24
X	<p>WO 2005/063768 A (SK CHEMICALS CO LTD [KR]; KIM HYUNG OOK [KR]; LEE NAM KYU [KR]; KIM JO) 14 July 2005 (2005-07-14)            example 2</p>	24
X	<p>DE 25 38 950 A1 (BASF AG)            3 March 1977 (1977-03-03)            examples 2-4</p>	24
X	<p>WO 03/027095 A (BAYER AG [US]; SCOTT WILLIAM J [US]; JOHNSON JEFFREY [US]; FU WENLANG) 3 April 2003 (2003-04-03)            pages 29-30</p>	24
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2006/001861

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 04 117362 A (IDEMITSU KOSAN CO; NAT FEDERATION AGRIC COOP ASS) 17 April 1992 (1992-04-17) 2,6-dichloro-4-(4,6,6-trimethylheptyl)-3-pyridinecarbonitrile	24
X	DE 27 01 610 A1 (BASF AG) 20 July 1978 (1978-07-20) example 7	24
X	REIMANN ET AL: "CONFORMATIONALLY RESTRICTED PETHIDINE ANALOGS. PART 6. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL EXAMINATION OF TRANS-OCTAHYDROBENZO[ <i>a</i> ]ISOQUINOLINE" SCIENTIA PHARMACEUTICA, OESTERREICHISCHE APOTHEKER VERLAGSGESELLSCHAFT,, AT, vol. 64, no. 3-4, 1996, pages 637-646, XP009076539 ISSN: 0036-8709 page 638; compound 5	24
P,X	SZCZEPANKIEWICZ, BRUCE G. ET AL: "Aminopyridine-Based c-Jun N-Terminal Kinase Inhibitors with Cellular Activity and Minimal Cross-Kinase Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 49(12), 3563-3580 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2006, XP002412969 2,6-dichloro-4-ethoxynicotinonitrile page 3577	24
P,X	WO 2005/073232 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; BARKER MICHAEL DAVID [GB]; HAMBLIN JULIE) 11 August 2005 (2005-08-11) intermédiaire 27, exemples 6 et 41 à 57.	24
P,X	WO 2006/003276 A (AVENTIS PHARMA S.A; HALLEY, FRANCK; TABART, MICHEL; BOUCHARD, HERVE; S) 12 January 2006 (2006-01-12) the whole document	1-24
E	WO 2006/118231 A (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]; MORIOKA MASAHIKO [JP]; IKEGAMI HIROSHI [J] 9 November 2006 (2006-11-09) 5 intermédiaires par exemple celui utilisé pour préparer le composé 23.	24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/001861

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0119828	A	22-03-2001	AR 029766 A1	16-07-2003
			AU 7491400 A	17-04-2001
			BG 106585 A	31-03-2003
			BR 0014075 A	16-07-2002
			CA 2385769 A1	22-03-2001
			CN 1390220 A	08-01-2003
			CZ 20020934 A3	17-07-2002
			EP 1268481 A2	02-01-2003
			HU 0303363 A2	28-07-2004
			JP 2003509427 T	11-03-2003
			MX PA02002938 A	06-12-2004
			NO 20021329 A	21-05-2002
			NZ 517759 A	30-04-2004
			PL 354241 A1	29-12-2003
			SK 3792002 A3	11-09-2003
			TR 200201506 T2	21-10-2002
			ZA 200202122 A	17-06-2003
WO 2004096130	A	11-11-2004	AU 2004233827 A1	11-11-2004
			CA 2522430 A1	11-11-2004
			CN 1809351 A	26-07-2006
			EP 1620095 A2	01-02-2006
			JP 2006524254 T	26-10-2006
WO 03008405	A	30-01-2003	EP 1412348 A1	28-04-2004
			FR 2827603 A1	24-01-2003
			US 2004255397 A1	23-12-2004
GB 1302287	A	04-01-1973	AU 455296 B2	21-11-1974
			AU 3144871 A	25-01-1973
			CA 974998 A1	23-09-1975
DD 154538	A1	31-03-1982	NONE	
WO 2005063768	A	14-07-2005	NONE	
DE 2538950	A1	03-03-1977	NONE	
WO 03027095	A	03-04-2003	AU 2002340010 A1	07-04-2003
			AU 2002362603 A1	07-04-2003
			CA 2461360 A1	03-04-2003
			CA 2461363 A1	03-04-2003
			EP 1432698 A2	30-06-2004
			EP 1432706 A2	30-06-2004
			JP 2005532983 T	04-11-2005
			JP 2005528325 T	22-09-2005
			WO 03027094 A2	03-04-2003
			WO 03027085 A2	03-04-2003
			WO 03027107 A1	03-04-2003
			WO 03027100 A1	03-04-2003
			WO 03027101 A1	03-04-2003
			WO 03027105 A1	03-04-2003
			WO 03027096 A1	03-04-2003
JP 4117362	A	17-04-1992	NONE	
DE 2701610	A1	20-07-1978	GB 1594384 A	30-07-1981
			JP 53090487 A	09-08-1978

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/FR2006/001861

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005073232 A	11-08-2005	EP 1709046 A1	11-10-2006
WO 2006003276 A	12-01-2006	AR 049389 A1 FR 2871158 A1	26-07-2006 09-12-2005
WO 2006118231 A	09-11-2006	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2006/001861

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. C07D471/04    A61K31/437    A61P35/00    C07D213/85				
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>				
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D A61K A61P				
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche				
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>				
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
A	WO 01/19828 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT; HIRST, GAVIN, C; RAFFERTY, PAUL; RITTER, KURT) 22 mars 2001 (2001-03-22) Composés génériques de formule 95 -----	1-24		
A	WO 2004/096130 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; WU, ZHICAI) 11 novembre 2004 (2004-11-11) le document en entier -----	1-24		
X	WO 03/008405 A (OREAL [FR]; FESSMANN THILO [FR]; TERRANOVA ERIC [FR]) 30 janvier 2003 (2003-01-30) 2-(3-amino-4-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyri din-6-yl)-2H-pyrazole-3,4-diamine page 5 ----- -/--	23		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</td> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe			
* Catégories spéciales de documents cités:				
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention			
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date	"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément			
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)	"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier			
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens	"&" document qui fait partie de la même famille de brevets			
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée				
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale			
29 décembre 2006	15/01/2007			
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé			
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gregoire, Ariane			

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>SENNITSKAYA, L. V. ET AL: "IR-spectroscopic study of the structure of indazoles, pyrazolo[3,4-b]pyridines, and pyrazolo[3,4-b]pyrazine" KHIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII , (5), 662-7 CODEN: KGSSAQ; ISSN: 0132-6244, 1977, XP001248556 6-chloro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine et son sel HCl.</p>	23
X	<p>HOLLAND, GERALD F. ET AL: "Heterocyclic tetrazoles, a new class of lipolysis inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 10(2), 149-54 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1967, XP002186552 3-cyano-2,6-dichloro-4-trifluoromethylpyridine page 153, intermédiaire, col de gauche.</p>	24
X	<p>SARKAR, TARUN K. ET AL: "A Pummerer-based generation and trapping of furo[3,4-c]pyridines: an approach to nitrogen containing heterocyclic analogues of 1-arylnaphthalene lignans" TETRAHEDRON LETTERS , 43(7), 1341-1344 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 2002, XP004333918 composé 8</p>	24
X	<p>GB 1 302 287 A (ROY DENNIS BOWDEN) 4 janvier 1973 (1973-01-04) revendication 3</p>	24
X	<p>DD 154 538 A1 (SCHROETTER EBERHARD; SCHICK HANS; NIEDRICH HARTMUT; OEHME PETER; PIESC) 31 mars 1982 (1982-03-31) exemple 14</p>	24
X	<p>WO 2005/063768 A (SK CHEMICALS CO LTD [KR]; KIM HYUNG OOK [KR]; LEE NAM KYU [KR]; KIM JO) 14 juillet 2005 (2005-07-14) exemple 2</p>	24
X	<p>DE 25 38 950 A1 (BASF AG) 3 mars 1977 (1977-03-03) exemples 2-4</p>	24
X	<p>WO 03/027095 A (BAYER AG [US]; SCOTT WILLIAM J [US]; JOHNSON JEFFREY [US]; FU WENLANG) 3 avril 2003 (2003-04-03) pages 29-30</p>	24
	-/--	

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JP 04 117362 A (IDEMITSU KOSAN CO; NAT FEDERATION AGRIC COOP ASS) 17 avril 1992 (1992-04-17) 2,6-dichloro-4-(4,6,6-trimethylheptyl)-3-pyridinecarbonitrile	24
X	DE 27 01 610 A1 (BASF AG) 20 juillet 1978 (1978-07-20) exemple 7	24
X	REIMANN ET AL: "CONFORMATIONALLY RESTRICTED PETHIDINE ANALOGS. PART 6. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL EXAMINATION OF TRANS-OCTAHYDROBENZO[ <i>a</i> ]ISOQUINOLINE" SCIENTIA PHARMACEUTICA, OESTERREICHISCHE APOTHEKER VERLAGSGESELLSCHAFT,, AT, vol. 64, no. 3-4, 1996, pages 637-646, XP009076539 ISSN: 0036-8709 page 638; composé 5	24
P,X	SZCZEPANKIEWICZ, BRUCE G. ET AL: "Aminopyridine-Based c-Jun N-Terminal Kinase Inhibitors with Cellular Activity and Minimal Cross-Kinase Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 49(12), 3563-3580 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2006, XP002412969 2,6-dichloro-4-ethoxynicotinonitrile page 3577	24
P,X	WO 2005/073232 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; BARKER MICHAEL DAVID [GB]; HAMBLIN JULIE) 11 août 2005 (2005-08-11) intermédiaire 27, exemples 6 et 41 à 57.	24
P,X	WO 2006/003276 A (AVENTIS PHARMA S.A; HALLEY, FRANCK; TABART, MICHEL; BOUCHARD, HERVE; S) 12 janvier 2006 (2006-01-12) le document en entier	1-24
E	WO 2006/118231 A (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]; MORIOKA MASAHIKO [JP]; IKEGAMI HIROSHI [J]) 9 novembre 2006 (2006-11-09) 5 intermédiaires par exemple celui utilisé pour préparer le composé 23.	24

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/001861

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0119828	A	22-03-2001	AR 029766 A1	16-07-2003
			AU 7491400 A	17-04-2001
			BG 106585 A	31-03-2003
			BR 0014075 A	16-07-2002
			CA 2385769 A1	22-03-2001
			CN 1390220 A	08-01-2003
			CZ 20020934 A3	17-07-2002
			EP 1268481 A2	02-01-2003
			HU 0303363 A2	28-07-2004
			JP 2003509427 T	11-03-2003
			MX PA02002938 A	06-12-2004
			NO 20021329 A	21-05-2002
			NZ 517759 A	30-04-2004
			PL 354241 A1	29-12-2003
			SK 3792002 A3	11-09-2003
			TR 200201506 T2	21-10-2002
			ZA 200202122 A	17-06-2003
WO 2004096130	A	11-11-2004	AU 2004233827 A1	11-11-2004
			CA 2522430 A1	11-11-2004
			CN 1809351 A	26-07-2006
			EP 1620095 A2	01-02-2006
			JP 2006524254 T	26-10-2006
WO 03008405	A	30-01-2003	EP 1412348 A1	28-04-2004
			FR 2827603 A1	24-01-2003
			US 2004255397 A1	23-12-2004
GB 1302287	A	04-01-1973	AU 455296 B2	21-11-1974
			AU 3144871 A	25-01-1973
			CA 974998 A1	23-09-1975
DD 154538	A1	31-03-1982	AUCUN	
WO 2005063768	A	14-07-2005	AUCUN	
DE 2538950	A1	03-03-1977	AUCUN	
WO 03027095	A	03-04-2003	AU 2002340010 A1	07-04-2003
			AU 2002362603 A1	07-04-2003
			CA 2461360 A1	03-04-2003
			CA 2461363 A1	03-04-2003
			EP 1432698 A2	30-06-2004
			EP 1432706 A2	30-06-2004
			JP 2005532983 T	04-11-2005
			JP 2005528325 T	22-09-2005
			WO 03027094 A2	03-04-2003
			WO 03027085 A2	03-04-2003
			WO 03027107 A1	03-04-2003
			WO 03027100 A1	03-04-2003
			WO 03027101 A1	03-04-2003
			WO 03027105 A1	03-04-2003
WO 03027096 A1	03-04-2003			
JP 4117362	A	17-04-1992	AUCUN	
DE 2701610	A1	20-07-1978	GB 1594384 A	30-07-1981
			JP 53090487 A	09-08-1978

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/001861

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005073232 A	11-08-2005	EP 1709046 A1	11-10-2006
WO 2006003276 A	12-01-2006	AR 049389 A1 FR 2871158 A1	26-07-2006 09-12-2005
WO 2006118231 A	09-11-2006	AUCUN	