



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2005/02/04
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2005/09/09
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2013/04/02
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2006/07/18
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2005/000253
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2005/082457
(30) Priorité/Priority: 2004/02/05 (FR0401094)

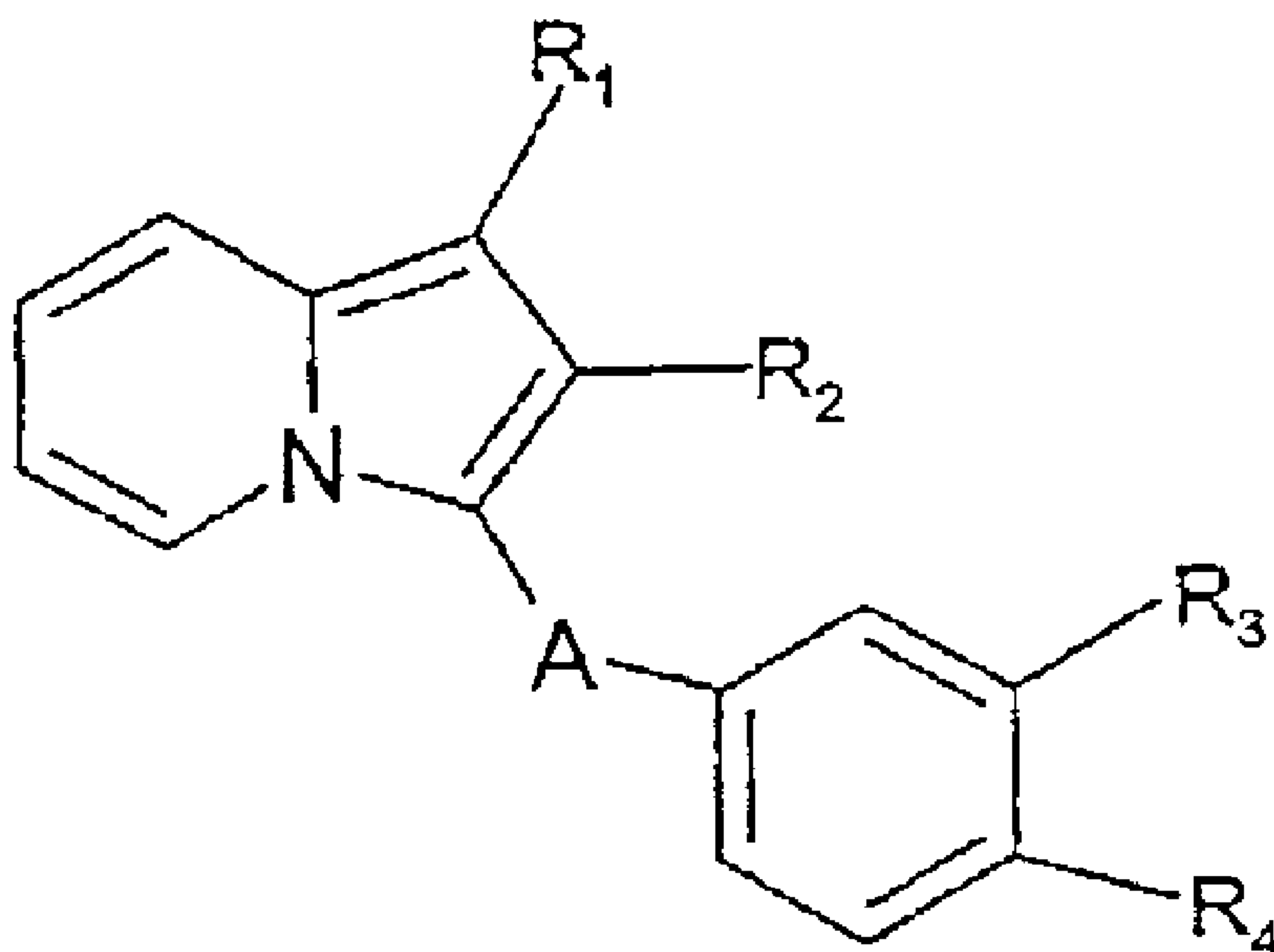
(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 31/437* (2006.01),
A61P 27/02 (2006.01), *A61P 33/02* (2006.01),
A61P 35/00 (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
BADORC, ALAIN, FR;
BONO, FRANCOISE, FR;
BORDES, MARIE-FRANCOISE, FR;
FOIDART, JEAN-MICHEL, BE;
GUILLO, NATHALIE, FR;
NOEL, AGNES, BE;
RAKIC, JEAN-MARIE, BE

(73) Propriétaire/Owner:
SANOFI-AVENTIS, FR

(74) Agent: KIRBY EADES GALE BAKER

(54) Titre : UTILISATION DE DERIVES D'INDOLIZINE 1,2,3 SUBSTITUES, INHIBITEURS DES FGFS, POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS UTILES POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES LIEES A UNE ANGIOGENESE PATHOLOGIQUE CHOROIDIENNE
(54) Title: USE OF 1,2,3-SUBSTITUTED INDOLIZINE DERIVATIVES, INHIBITORS OF FGFS, FOR THE PREPARATION OF MEDICATION USEFUL FOR THE TREATMENT OF ILLNESSES LINKED TO PATHOLOGICAL CHOROIDAL ANGIOGENESIS



(I)

(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés d'indolizine 1,2,3, substitués, pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement de maladies liées à une angiogénèse pathologique choroïdienne, dérivés correspondants à la formule générale (I) suivante:



(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
9 septembre 2005 (09.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/082457 A3(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61P 35/00, A61K 31/437(74) Mandataire : TSITINI-SOULEAU, Maria;
Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000253(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) Date de dépôt international : 4 février 2005 (04.02.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

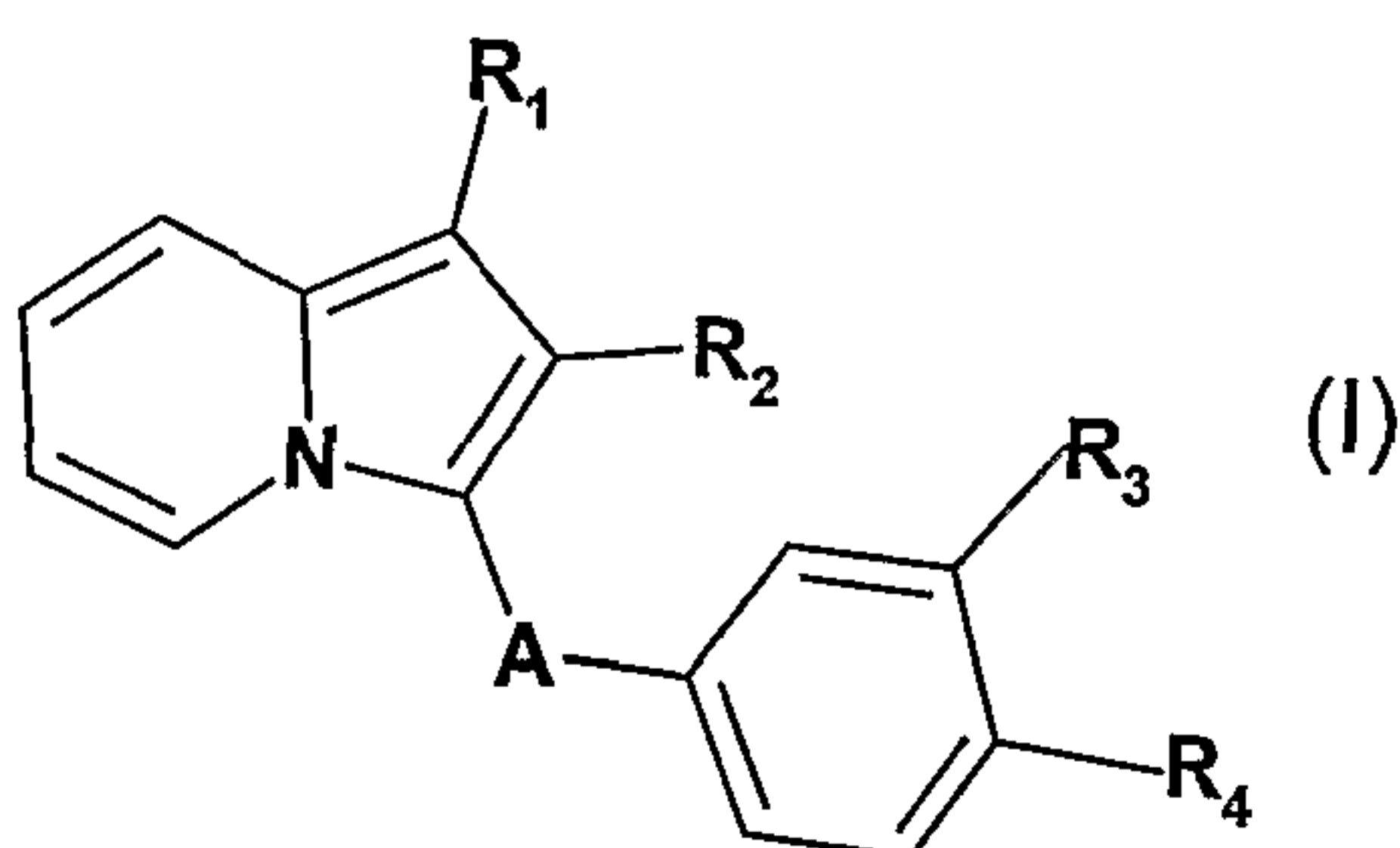
(30) Données relatives à la priorité :
0401094 5 février 2004 (05.02.2004) FR(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BADORC,
Alain [FR/FR]; 1, rue Lacanal, F-31120 Roquettes (FR).
BONO, Françoise [FR/FR]; 21, rue Philadelphie de Gerde,
F-31300 Toulouse (FR). BORDES, Marie-Françoise
[FR/FR]; 367, impasse d'Enroux, F-31860 Labarthe sur
Leze (FR). FOIDART, Jean-Michel [BE/BE]; 3, rue sur
la Heid, B-4870 Trooz (BE). GUILLO, Nathalie [FR/FR];
66, quai de Tounis, F-31000 Toulouse (FR). NOEL, Agnès
[BE/BE]; Les Cours, 8, B-4653 Bolland (BE). RAKIC,
Jean-Marie [BE/BE]; 12, rue Barsy, B-5370 Flostoy (BE).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 10 novembre 2005En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.(54) Title: USE OF SUBSTITUTED 1,2,3 INDOLIZINE DERIVATIVES FOR TREATING DISEASES ASSOCIATED WITH A
PATHOLOGICAL CHOROIDAL ANGIOGENESIS(54) Titre : UTILISATION DE DERIVES D'INDOLIZINE 1,2,3 SUBSTITUES POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES
LIEES À UNE ANGIOGENESE PATHOLOGIQUE CHOROÏDIENNE.(57) Abstract: The invention relates to the use of substituted 1,2,3 indolizine
derivatives for the preparation of medicaments that are useful in treating diseases
associated with a pathological choroidal angiogenesis. The derivatives corre-
spond to general formula (I).(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation de dérivés d'indolizine
1,2,3, substitués, pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement
de maladies liées à une angiogénèse pathologique choroïdienne, dérivés corres-
pondants à la formule générale (I) suivante:

Utilisation de dérivés d'indolizine 1,2,3 substitués, inhibiteurs des FGFs, pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement de maladies liées à une angiogénèse pathologique choroïdienne.

5 Il a été montré *in vitro* et *in vivo* que plusieurs facteurs de croissance participent à la mise en place d'un déséquilibre "proangiogène", conduisant à la prolifération incontrôlée des cellules endothéliales, observée dans les phénomènes de néovascularisation. Le FGF2 ou bFGF (Fibroblast Growth Factor 2 ou b) est le premier et le mieux caractérisé. FGF2 est une protéine de 18000 D qui induit la
10 prolifération, la migration et la production de protéases par les cellules endothéliales en culture et la néovascularisation *in vivo*. FGF2 interagit avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de 2 classes de récepteurs, les récepteurs de haute affinité à activité tyrosine kinase (FGFRs) et les récepteurs de basse affinité de type héparan sulfate protéoglycane (HSPGs) situé à la surface des
15 cellules et dans les matrices extracellulaires. Alors que le rôle paracrine du FGF2 sur les cellules endothéliales est largement décrit, le FGF2 pourrait également intervenir sur ces cellules à travers un processus autocrine. Ainsi, FGF2 et ses récepteurs représentent des cibles très pertinentes pour les thérapies visant à inhiber les processus d'angiogénèse (Keshet E, Ben-Sasson SA., *J. Clin. Invest.*,
20 (1999), vol 501, pp104-1497 ; Presta M, Rusnati M, Dell'Era P, Tanghetti E, Urbinati C, Giuliani R et al, *New York: Plenum Publishers*, (2000), pp7-34, Billottet C, Janji B, Thiery J.P., Jouanneau J, *Oncogene*, (2002) vol 21, pp8128-8139).

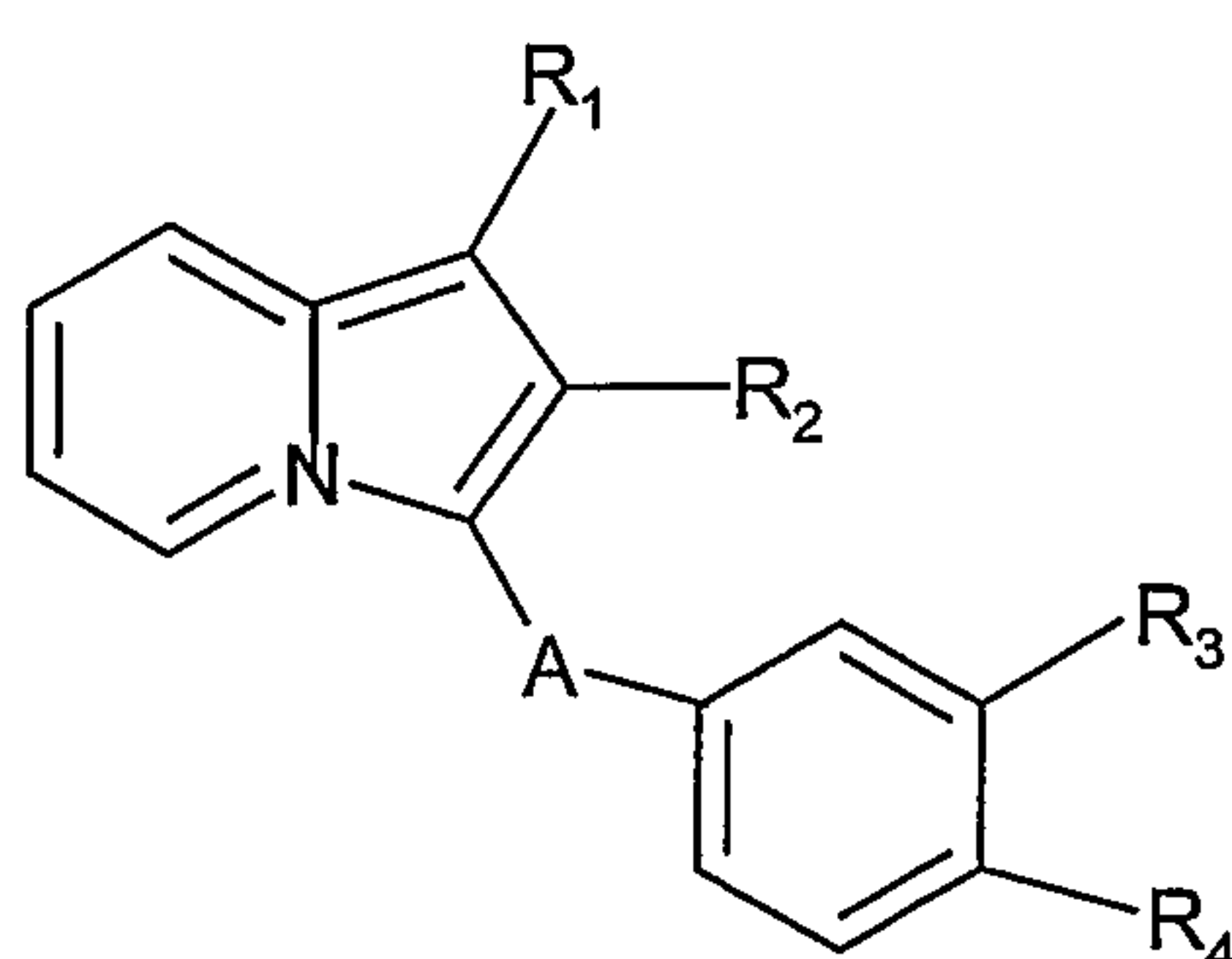
25 Une étude récente a montré, via un modèle d'étude expérimental réalisé sur un œil de souris, l'implication des FGFs sur la néovascularisation (Rousseau *et al.* « Involvement of Fibroblasts Growth Factors in choroïdal angiogenesis and retinal vascularization », *Experimental Eye Research*, Laboratoire des Mécanismes Moléculaires de l'angiogénèse, INSERM EML01-13, Université de Bordeaux, France, 13 mai 2003, p.147-156). Le rôle précis des FGFs et de leurs récepteurs
30 dans les processus d'angiogénèse pathologique de l'œil, et en particulier de la choroïde, reste cependant mal connu et laisse la voie à des hypothèses parfois divergentes (Tobe *et al.*, « Targeted disruption of the FGF2 gene does not prevent choroïdal neovascularization in a murine model », *Am. J. Pathol.* 153, 1641-1646, 1998 / Yamada *et al.*, « Cell injury unmasks a latent proangiogenic phenotype in
35 mice with increased expression of FGF2 in the retina, *J. Cell Physiol.* 185, 135-142, 2000).

La demande de brevet internationale WO 03/084956 décrit des dérivés, inhibiteurs de FGFs utiles, entre autre, dans le traitement de pathologies dans lesquelles l'angiogénèse semble affecter de manière importante la progression, telles que par exemple, les maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD (Inflammatory Bowel Diseases). La demande de brevet internationale WO 03/084956 décrit également que de tels composés sont utiles pour le traitement de maladies consécutives à des complications vasculaires du diabète, comme la rétinopathie diabétique dans laquelle les vaisseaux sanguins de la rétine peuvent se fissurer ou se boucher.

10

Il a été maintenant trouvé que certains dérivés d'indolizine 1, 2, 3 substitués, qui sont des antagonistes des récepteurs aux FGFs, dits FGFRs, sont utiles pour le traitement de maladies liées à une angiogénèse pathologique choroïdienne. De manière surprenante, ces composés sont aussi actifs lorsque administrés par voie orale que par voie locale, notamment par voie intraoculaire. La présente invention concerne donc l'utilisation de dérivés d'indolizine 1, 2, 3 substitués, pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement de maladies liées à une angiogénèse pathologique choroïdienne, dérivés correspondants à la formule générale I suivante :

20



(I)

dans laquelle :

R_1 représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

25

- $-NR_5R_6$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-SO_2-Ph$
- $-NH-CO-Ph$

- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk
- 5 • -O-(CH₂)_n-cAlk
- -O-Alk-COOR₇
- -O-Alk-O-R₈
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-C(NH₂):NOH
- 10 • -O-Alk-NR₅R₆
- -O-Alk-CN
- -O-(CH₂)_n-Ph
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇
- 15 • -CO-NH-Alk

dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
- 20 • cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
- m représente un nombre entier de 1 à 5,
- 25 • R₅ et R₆ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- 30 • R₈ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical -CO-Alk,
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 35

R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical d'halogenure d'alkyle de 1 à 5 atomes de carbone comportant 3 à 5 atomes d'halogène, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,
 5 par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

A représente un radical $-CO-$, $-SO-$ ou $-SO_2-$,

R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un
 10 radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule

- $-Alk-COOR_7$
- $-NR_5R_6$
- 15 • $-NH-Alk-COOR_7$
- $-NH-COO-Alk$
- $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$
- $-N(R_{11})-SO_2-Alk$
- $-N(R_{11})-Alk-NR_5R_6$
- 20 • $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$
- $-N(R_{11})-CO-Alk$
- $-N(R_{11})-CO-CF_3$
- $-NH-Alk-HetN$
- $-O-Alk-NR_9R_{10}$
- 25 • $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-O-Alk-HetN$

dans lesquels n , m , Alk , R_5 , R_6 , et R_7 , ont la signification donnée précédemment pour R_1 ; et

R_9 et R_{10} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou
 30 un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical $-Alk-COOR_{12}$ où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,

$HetN$ représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome
 35 d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène ;
 ou bien R_3 et R_4 forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons,

à condition toutefois que lorsque R_3 représente un radical alcoxy et R_4 représente un radical $-O-Alk-NR_9R_{10}$ ou un radical hydroxy, R_1 ne représente pas un radical alcoxy, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5

On préfère utiliser les composés de formule générale I dans laquelle :

R_1 représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

- | | |
|----|--|
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> • $-NR_5R_6$ • $-NH-SO_2-Alk$ • $-NH-SO_2-Ph$ • $-NH-CO-Ph$ • $-N(Alk)-CO-Ph$ |
| 15 | <ul style="list-style-type: none"> • $-NH-CO-NH-Ph$ • $-NH-CO-Alk$ • $-NH-CO_2-Alk$ • $-O-(CH_2)_n-cAlk$ • $-O-Alk-COOR_7$ |
| 20 | <ul style="list-style-type: none"> • $-O-Alk-O-R_8$ • $-O-Alk-OH$ • $-O-Alk-NR_5R_6$ • $-O-Alk-CN$ • $-O-(CH_2)_n-Ph$ |
| 25 | <ul style="list-style-type: none"> • $-O-Alk-CO-NR_5R_6$ • $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$ • $-CO-NH-Alk$ |

dans lesquelles

- | | |
|----|---|
| 30 | <ul style="list-style-type: none"> • Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, • $cAlk$ représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, • n représente un nombre entier de 0 à 5, • m représente un nombre entier de 1 à 5, |
| 35 | <ul style="list-style-type: none"> • R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou |

- ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
 - R_8 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical $-\text{CO}-\text{Alk}$
 - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

A représente un radical $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$,

R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule

- $-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
- $-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
- $-\text{NH}-\text{COO}-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{CF}_3$
- $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{HetN}$

dans lesquels n, m, Alk, R_5 , R_6 , et R_7 , ont la signification donnée précédemment pour R_1 ; et

R₉ et **R₁₀** identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR₁₂ où **R₁₂** représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,

HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10

L'utilisation des composés de formule générale I dans laquelle :

R₁ représente un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical -O-Alk-COOH dans laquelle Alk représente un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical de formule
15 -O-Alk-Ph dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone et Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou par un ou plusieurs radicaux carboxy, un radical de formule
20 -NH-CO-Ph, un radical de formule -NH-SO₂-Ph ou un radical de formule -NH-CO-NH-Ph,

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

A représente un radical -CO-,

R₃ et **R₄** différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy un radical
25 alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, est particulièrement préférée.

On préfère utiliser plus particulièrement les composés de formule I choisis parmi :

- 30 - (4-amino -3-méthoxy phényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone
- acide 3-(4-amino -3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
- acide 2-[[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl]oxy} acétique
- (4-amino -3-méthoxy phényl) {1-[(4-chlorobenzyl)oxy] 2-méthylindolizin-3-yl} méthanone
35 - (4-amino-3-méthoxy phényl) {1-[(3-méthoxybenzyl)oxy] 2-méthylindolizin-3-yl} méthanone

- acide 4-([3-(4-amino-3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl]oxy) méthyl benzoïque
- acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
- 3-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl carbonyl] benzoate de méthyle
- 5 - acide 4-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
- acide 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
- acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxybenzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
- acide 2-amino-5-({2-méthyl-1-[(3,4,5-triméthoxybenzoyl)amino] indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
- 10 - acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxyphényl)sulfonyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque,

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

15

L'angiogénèse pathologique choroïdienne est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires de la choroïde. La choroïde est une membrane de l'œil très vascularisée : tout un réseau de fins capillaires assurent la nutrition de l'iris et de la rétine à la périphérie de laquelle elle se trouve. L'angiogénèse pathologique choroïdienne est majoritairement due à la mise en place d'un déséquilibre "pro angiogène", mais aussi à des altérations de la membrane de Bruch, située sous la rétine. Ainsi, les capillaires choroïdiens prolifèrent de façon incontrôlée et, via une défectuosité dans la membrane de Bruch, envahissent l'espace sous rétinien (*Lafaut et al., Br. J. Ophthalmol. 84, 239-243*).

25

Parmi les maladies liées à une angiogénèse pathologique choroïdienne et notamment consécutive à une anomalie de la membrane de Bruch, on peut citer la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la myopie forte (*Quaranta et al., Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 238, 101-103*), le pseudo xanthome, le syndrome d'histoplasmose présumée, la toxoplasmose, la sarcoïdose et la maladie de Behcet.

30

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation de dérivés d'indolizine 1,2,3 substitués de formule générale I, pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement de maladies liées à une angiogénèse pathologique choroïdienne, telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge

35

(DMLA), la myopie forte, le pseudo xanthome, le syndrome d'histoplasmose présumée, la toxoplasmose, la sarcoïdose, la maladie de Behcet.

5 Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique contenant au moins un principe actif correspondant à un composé de formule I ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés, utile pour le traitement de maladies liées à une angiogénèse pathologique choroïdienne.

10 La présente invention a en particulier pour objet une composition pharmaceutique contenant au moins un principe actif correspondant à un composé de formule I choisi parmi :

- (4-amino-3-méthoxy phényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone
- acide 3-(4-amino -3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
- 15 - acide 2-[[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy] acétique
- (4-amino-3-méthoxy phényl) {1-[(4-chlorobenzyl)oxy] 2-méthylindolizin-3-yl} méthanone
- (4-amino-3-méthoxy phényl) {1-[(3-méthoxybenzyl)oxy] 2-méthylindolizin-3-yl} méthanone
- 20 - acide 4-([3-(4-amino-3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl]oxy) méthyl benzoïque
- acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
- 3-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl carbonyl] benzoate de méthyle
- acide 4-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl)carbonyl] benzoïque
- 25 - acide 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl] benzoïque
- acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxybenzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
- acide 2-amino-5-({2-méthyl-1-[(3,4,5-triméthoxybenzoyl)amino] indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
- 30 - acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxyphényl)sulfonyl] amino}-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque,

éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

35 Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaitée : orale, intraoculaire ou locale.

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

5 Les compositions pharmaceutiques de la présente invention sont administrées de manière particulièrement préférée, par voie orale.

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

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

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

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

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

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

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

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

5

Les compositions pharmaceutiques à administration locale peuvent être sous forme de différentes formulations ophtalmiques. Elles peuvent contenir conjointement au principe actif des préservatifs ophtalmologiquement acceptables, des surfactants, des agents de viscosité, des agents qui favorisent la
10 pénétration du principe actif, des tampons, de chlorure de sodium ainsi que de l'eau afin d'obtenir des solutions ou suspensions stériles à usage ophtalmologique.

Les solutions ophtalmiques peuvent être préparées en dissolvant les principes actifs dans des solutions tampons isotoniques. Ces solutions peuvent contenir des
15 surfactants afin de faciliter la dissolution du principe actif. Afin de permettre une meilleure application, les solutions ophtalmiques peuvent également contenir un agent d'épaississement tels que l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxyethylcellulose, l'hydroxypropyl-méthylcellulose ou le polyvinylpyrrolidone.

20 Pour préparer des pommades ophtalmiques stériles, le principe actif est combiné avec un préservatif dans un véhicule approprié, par exemple la lanoline liquide. Des gels stériles peuvent être préparés en mettant en suspension le principe actif dans une base hydrophile contenant du carbopol-940 ou d'autres composés analogues.

25

Pour une application locale, les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont de préférence sous forme de solutions ou des suspensions ayant un pH de 4 à 8. La concentration du principe actif doit être de 0,0001% à 5% p/p, de préférence 0,0001 à 1%. On peut administrer selon la prescription médicale une à
30 deux gouttes de ces compositions 1 à 4 fois par jour.

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

35 En particulier, les compositions pharmaceutiques administrables par voie orale selon l'invention, contiennent des doses recommandées de principe actif comprises entre 1 et 900 mg/kg/jour.

De préférence, les compositions pharmaceutiques administrables par voie orale selon l'invention, contiennent des doses recommandées de principe actif comprises entre 3 et 300 mg/kg/jour.

5

Les compositions pharmaceutiques administrable par voie orale selon l'invention, contiennent de façon particulièrement préférée des doses recommandées de principe actif comprises entre 1 et 100 mg/kg/jour.

10 L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre la présente invention.

Exemple : Induction au laser de néovascularisation choroïdienne.

1. Matériel et méthode

15

Des souris C57Bl6 ont été utilisées dans ces expériences. Un modèle de néovascularisation choroïdienne induite au laser (4 impacts par œil autour de la papille) a été appliqué sur les animaux comme décrit par Tobe *et al* Am. J. Pathol, 1998).

20 Au jour 14 après l'induction et après un contrôle angiographique permettant d'estimer le pourcentage de lésions développant une néovascularisation, les animaux sont sacrifiés et les globes énucléés pour analyse histologique.

Les souris sont traitées avec un des composés de formule I durant les derniers 7 jours par voie orale. La dose choisie pour le monohydrate du sel sodique d'acide 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoïque est de 30 mg/kg/jour. Le véhicule utilisé est une solution de méthylcellulose dans l'eau à 0.6%.

25

Quatre souris ont été utilisées pour le lot contrôle et six souris pour le lot traité.

30 La taille de la réaction néovasculaire est estimée par évaluation morphométrique de l'épaisseur à l'aide d'un système informatisé d'analyse d'images à partir de coupes congelées. Ces dernières sont soit, simplement colorées à l'hématoxyline, soit examinées en immunofluorescence en utilisant un anticorps permettant de localiser les structures vasculaires (anti-CD31).

35

L'estimation se fait par la mesure du rapport B/C entre, d'une part, l'EPR et le sommet de la réaction néovasculaire (« B »), et d'autre part l'épaisseur de la

couche choroïdienne intacte adjacente (« C »). Ce système de quantification a été préféré à une mesure de surfaces de lésions car il est indépendant de l'orientation des sections histologiques.

5 2. Résultats :

Les angiographies effectuées au jour 14 ont montré l'induction de néovaisseaux dans 72% des lésions créées au laser dans les souris contrôle.

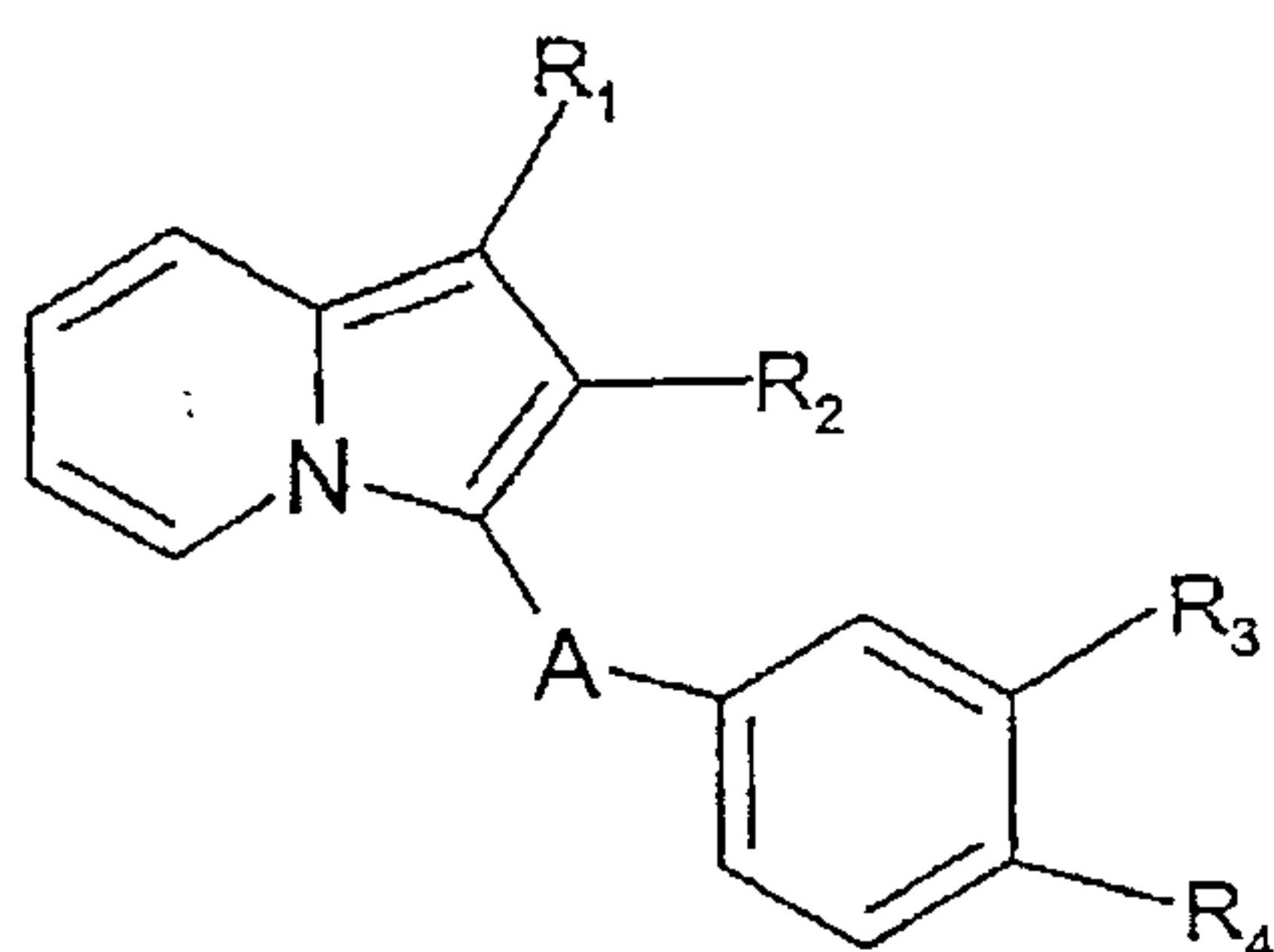
10 L'analyse histologique et l'immunohistochimie effectuée à l'aide de l'anticorps anti-CD31 ont confirmé la présence de capillaires néoformés au niveau des zones montrant une diffusion importante de fluorescéine à l'angiographie dans le groupe contrôle. Par contre, les animaux traités avec le composé n'ont présenté qu'un épaississement modéré de la choriocapillaire au niveau des impacts, sans signe évident de néovascularisation.

15 La quantification de la réaction induite par le laser effectuée par la mesure du rapport B/C, a montré une réduction significative de l'ordre de 50% de la réaction ($p < 0.001$) chez les souris traitées avec le composé comparativement aux souris contrôles.

20 Ces résultats confirment le grand intérêt de l'utilisation de composés de formule I pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement de maladies liées à une angiogénèse pathologique choroïdienne

Revendications

1. Utilisation de dérivés d'indolizine 1,2,3 substitués, de formule générale I suivante :



(I)

- 5 dans laquelle :

R₁ représente un radical hydroxy, un radical alkoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical choisi parmi :

- -NR₅R₆,
- -NH-SO₂-Alk,
- -NH-SO₂-Ph,
- -NH-CO-Ph,
- -N(Alk)-CO-Ph,
- -NH-CO-NH-Ph,
- -NH-CO-Alk,
- -NH-CO₂-Alk,
- -O-(CH₂)_n-cAlk,
- -O-Alk-COOR₇,
- -O-Alk-O-R₈,
- -O-Alk-OH,
- -O-Alk-C(NH₂):NOH,
- -O-Alk-NR₅R₆,
- -O-Alk-CN,
- -O-(CH₂)_n-Ph,

- -O-Alk-CO-NR₅R₆,
- -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇ et
- -CO-NH-Alk

dans lesquelles

5

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,

- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,

10

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

15

- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R₈ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical -CO-Alk,

20

- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

25

R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical d'halogénure d'alkyle de 1 à 5 atomes de carbone comportant 3 à 5 atomes d'halogène, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbons ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5

30

atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

A représente un radical -CO-, -SO- ou -SO₂-,

R₃ et **R₄** identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical hydroxyamino ou un radical choisi parmi :

- -Alk-COOR₇,
- -NR₅R₆,
- -NH-Alk-COOR₇,
- -NH-COO-Alk,
- -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀,
- -N(R₁₁)-SO₂-Alk,
- -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆,
- -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀,
- -N(R₁₁)-CO-Alk,
- -N(R₁₁)-CO-CF₃,
- -NH-Alk-HetN,
- -O-Alk-NR₉R₁₀,
- -O-Alk-CO-NR₅R₆ et
- -O-Alk-HetN

dans lesquels n, m, Alk, R₅, R₆, et R₇, ont la signification donnée précédemment pour R₁ ; et

R₉ et **R₁₀** identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR₁₂ où R₁₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,

HetN représente un heterocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène ;
ou bien **R₃** et **R₄** forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6
5 chaînons,
à condition toutefois que lorsque **R₃** représente un radical alcoxy et **R₄** représente un radical -O-Alk-NR₉R₁₀ ou un radical hydroxy, **R₁** ne représente pas un radical alcoxy,
éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement
10 acceptable,
pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement de maladies liées à une angiogénèse pathologique choroïdienne choisies parmi la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la myopie forte, le pseudo xanthome, le syndrome d'histoplasmose présumée, la toxoplasmose, la
15 sarcoïdose et la maladie de Behcet.

2. Utilisation selon la revendication 1, de composés de formule générale I dans laquelle :

R₁ représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à
20 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical choisi parmi :

- -NR₅R₆,
- -NH-SO₂-Alk,
- -NH-SO₂-Ph,
- 25 • -NH-CO-Ph,
- -N(Alk)-CO-Ph,
- -NH-CO-NH-Ph,
- -NH-CO-Alk,
- -NH-CO₂-Alk,
- 30 • -O-(CH₂)_n-cAlk,
- -O-Alk-COOR₇,

- 5
- -O-Alk-O-R₈,
 - -O-Alk-OH,
 - -O-Alk-NR₅R₆,
 - -O-Alk-CN,
 - -O-(CH₂)_n-Ph,
 - -O-Alk-CO-NR₅R₆,
 - -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇ et
 - -CO-NH-Alk

dans lesquelles

- 10
- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
 - cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- 15
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
 - m représente un nombre entier de 1 à 5,
 - R₅ et R₆ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- 20
- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
 - R₈ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical -CO-Alk,
- 25
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 30

R₂ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone,
 5 par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

A représente un radical -CO- ou -SO₂-,

R₃ et **R₄** identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical
 10 carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical hydroxyamino ou un radical choisi parmi :

- -Alk-COOR₇,
- -NR₅R₆,
- -NH-Alk-COOR₇,
- 15 • -NH-COO-Alk,
- -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀,
- -N(R₁₁)-SO₂-Alk,
- -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆,
- -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀,
- 20 • -N(R₁₁)-CO-Alk,
- -N(R₁₁)-CO-CF₃ et
- -NH-Alk-HetN

dans lesquels n, m, Alk, R₅, R₆, et R₇, ont la signification donnée précédemment pour R₁ ; et

25 **R₉** et **R₁₀** identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR₁₂ où R₁₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,

30 **HetN** représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et

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

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, de composés de formule générale I, dans laquelle :

R₁ représente un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical -O-Alk-COOH dans laquelle Alk représente un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical de formule -O-Alk-Ph dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone et Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou par un ou plusieurs radicaux carboxy, un radical de formule -NH-CO-Ph, un radical de formule -NH-SO₂Ph ou un radical de formule -NH-CO-NH-Ph,

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

A représente un radical -CO-,

R₃ et **R₄** différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

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

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, de composés de formule générale I choisis parmi :

- (4-amino-3-méthoxy phényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone,
- acide 3-(4-amino-3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique,
- acide 2-[[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy} acétique,

- (4-amino-3-méthoxy phényl) {1-[(4-chlorobenzyl)oxy] 2-méthylindolizin-3-yl} méthanone,
- (4-amino-3-méthoxy phényl) {1-[(3-méthoxybenzyl)oxy] 2-méthylindolizin-3-yl} méthanone,
- 5 - acide 4-([3-(4-amino-3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl]oxy) méthyl) benzoïque,
- acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique,
- 3-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl carbonyl] benzoate de méthyle,
- acide 4-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl)carbonyl] benzoïque,
- 10 - acide 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl] benzoïque,
- acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxybenzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque,
- acide 2-amino-5-({2-méthyl-1-[(3,4,5-triméthoxybenzoyl)amino]indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque et
- 15 - acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxyphényl)sulfonyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque,

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

- 20 5. Composition pharmaceutique contenant au moins un principe actif correspondant à un composé de formule I ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, en association avec un ou plusieurs excipients inertes, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de maladies liées à
- 25 une angiogénèse pathologique choroïdienne choisies parmi la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la myopie forte, le pseudo xanthome, le syndrome d'histoplasmose présumée, la toxoplasmose, la sarcoïdose et la maladie de Behcet.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un principe actif correspondant à un composé de formule I choisi parmi :

- (4-amino-3-méthoxy phényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone,
 - acide 3-(4-amino-3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique,
 - acide 2-[[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy} acétique,
 - (4-amino-3-méthoxy phényl) {1-[(4-chlorobenzyl)oxy] 2-méthylindolizin-3-yl} méthanone,
 - (4-amino-3-méthoxy phényl) {1-[(3-méthoxybenzyl)oxy] 2-méthylindolizin-3-yl} méthanone,
 - acide 4-([3-(4-amino-3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl]oxy} méthyl) benzoïque,
 - acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique,
 - 3-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl)carbonyl] benzoate de méthyle,
 - acide 4-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl)carbonyl] benzoïque,
 - acide 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl] benzoïque,
 - acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxybenzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque,
 - acide 2-amino-5-({2-méthyl-1-[(3,4,5-triméthoxybenzoyl)amino]indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque et
 - acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxyphényl) sulfonyl] amino}-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque,
- en association avec un ou plusieurs excipients inertes.

7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 et 6, caractérisée en ce qu'elle est administrable par voies orale, intraoculaire ou locale.

8. Composition pharmaceutique administrable par voie orale selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle contient des doses de principe actif ou sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement actifs, comprises entre 1 à 900 mg/kg/jour.

5

9. Composition pharmaceutique administrable par voie orale selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle contient des doses de principe actif ou sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement actifs, comprises entre 3 à 300 mg/kg/jour.

10

10. Composition pharmaceutique administrable par voie orale selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle contient des doses de principe actif ou sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement actifs, comprises entre 1 à 100 mg/kg/jour.

15

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, prévue pour une administration par voie locale, sous forme de solution ou de suspension, caractérisée en ce qu'elle a une concentration de principe actif de 0.0001% à 1% en poids par rapport au poids total de la composition.

