

(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
29 juillet 2004 (29.07.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/062662 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/416, C07D 231/56, A61P 25/00

(74) Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel; AVENTIS
PHARMA S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond
Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002634

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
3 septembre 2003 (03.09.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
FR 02 15720 12 décembre 2002 (12.12.2002) FR
60/444,630 4 février 2003 (04.02.2003) US

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(72) Inventeurs: LESUISSE, Dominique; 11 rue des Fédérés,
F-93100 MONTREUIL (FR). DUTRUC-ROSSET,
Gilles; 21 Avenue du Docteur Arnold Netter, F-75012
PARIS (FR). HALLEY, Franck; 26 rue de la Borne du
Diable, F-92310 SEVRES (FR). BABIN, Didier; 22 rue de
la Grenouillette, F-78180 MONTIGNY (FR). ROONEY,
Thomas; 2 Place du Champ des Cordes, F-91400 ORSAY
(FR). TIRABOSCHI, Gilles; 31 rue Albert Thuret,
F-94550 CHEVILLY LARUE (FR).

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

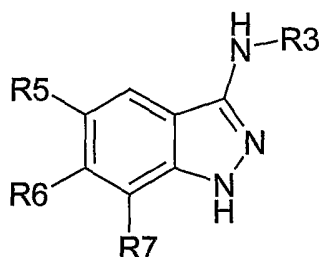
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.



WO 2004/062662 A1

(54) Title: AMINOINDAZOLE DERIVATIVES AND USE THEREOF AS KINASE INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES D'AMINOINDAZOLES ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE KINASES



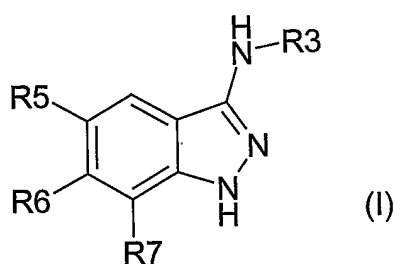
(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel aminoindazole derivatives having
general formula (I) and to the use thereof for the treatment of diseases that can
result from abnormal kinase activity.

(57) Abrégé : La présente invention concerne les nouveaux dérivés de formule
générale (I) et leur utilisation pour traiter les maladies pouvant résulter d'une ac-
tivité anormale de kinases.

DERIVES D'AMINOINDAZOLES ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE KINASES

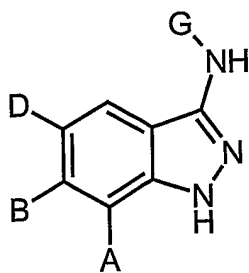
La présente invention concerne l'utilisation de dérivés de formule (I):



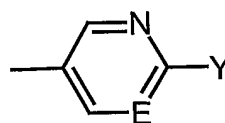
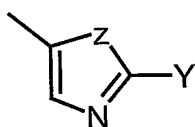
5 ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables comme inhibiteur de kinase.

L'invention a pour objet l'utilisation des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et traiter les maladies pouvant résulter d'une activité anormale de kinases comme par exemple celles impliquées dans les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer, les compositions pharmaceutiques contenant les nouveaux dérivés d'aminoindazoles et leurs sels pharmaceutiquement acceptables et les dérivés nouveaux d'aminoindazoles et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La demande de brevet WO 02/074388 décrit des dérivés d'aminoindazole de type (a)
20 activateurs des canaux potassium



(a)



dans laquelle G est

Z est NX₀, S, O

E est N, CX₁

5 Y est halogène, X₂, OX₂

X₀, X₁, X₂ sont halogène, alkyle ou un alkyle substitué

A, B, D sont hydrogène, halogène, alkyle substitué ou non, C(O)_pR₁₃, C(O)NR₁₃R₁₄, SO₂NR₁₃, R₁₄, S(O)_pR₁₅, OR₁₅, NR₁₃R₁₄

p est un entier de 0 à 2

10 R₁₃, R₁₄ est hydrogène, alkyle substitué ou non, cycloalkyle substitué ou non, hétéroaryle substitué ou non, hétérocycle substitué ou non, hétéroalkyle substitué ou non, hétéroaryle-hétéroalkyle substitué ou non, aryle-hétéroalkyle substitué ou non

R₁₅ alkyle substitué ou non, cycloalkyle substitué ou non, hétéroaryle substitué ou non, hétérocycle substitué ou non, hétéroalkyle substitué ou non,

15 hétéroarylehétéroalkyle substitué ou non, arylehétéroalkyle substitué ou non

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

R₃ est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle,

20 CONR₁R₂, CSNR₁R₂, CSNR₁R₂, COOR₁, SO₂R₁, C(=NH)R₁, C(=NH)NR₁ ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi

halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, hétérocycle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

- 5 R₅, R₆, R₇ sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;
- 10
- 15

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

20

R₁ et R₂ ou R₈ et R₉ ou R₁₀ et R₁₁ peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N ;

et lorsque R₃ est un hétéroaryle azoté à 6 chaînons ou un thiazolyle ou un imidazolyle ou un oxazolyle alors au moins un des R₅, R₆ est un aryle qui est éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

25

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, la présente invention concerne des dérivés de formule (I) dans laquelle :

- 5 R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle, CONR1R2, CSNR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1 ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi
- 10 halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, hétérocycle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;
- R5, R6, sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant
- 15 halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs
- 20 substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;
- 25 R7 est un halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO₂, NH₂, NMe₂

R1, R2, R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-

6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R1 et R2 ou R8 et R9 ou R10 et R11 peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N ;

5 et lorsque R3 est un hétéroaryle azoté à 6 chaînons ou un thiazolyle ou un imidazolyle ou un oxazolyle alors au moins un des R5, R6 est un aryle qui est éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -
 10 O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De manière préférée, la présente invention concerne des dérivés de formule (I) dans
 15 laquelle :

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle, CONR₁R₂, CSNR₁R₂, COOR₁, SO₂R₁, C(=NH)NR₁ ; ces radicaux étant
 20 éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

25 R5 est un aryle;

R6, R7 sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO₂, NH₂, NMe₂

- R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- 5 R1 et R2 peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N ;
- leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10 De manière préférée, la présente invention concerne des dérivés de formule (I) dans laquelle :
- R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle,
- 15 CONR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)NR1 ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, formyle, oxo,
- 20 trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;
- R5 est un aryle;
- R6 est un halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO₂, NH₂, NMe₂ ;
- R7 est un halogène
- 25 R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R1 et R2 peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux alkyles (1-6C) contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux alkényles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et une à 3 doubles liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux alkynyles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et 1 à 3 triples liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ;
- 10 les radicaux aryles sont choisis parmi phényle, naphthyle ou indényle ; les radicaux hétéroaryles contiennent 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote en particulier, thiazolyle, thiényle, pyrrolyle, pyridinyle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, pyrazinyle, tetrazolyle, oxadiazolyl, thiadiazolyle, isoxadiazolyl, isothiadiazolyl, isothiazolyle, isoxazolyle,
- 15 triazolyle, pyrazolyle indolyle ; le radical halogène est soit, chlore, iode, fluor, brome ; les radicaux polycycloalkyles sont choisis parmi adamantyle, quinuclidinyle, bornanyle, norbornanyle, bornenyle, norbornenyle ; les radicaux hétéroaryles fusionnés à un cycloalkyle (1-10C) sont choisis parmi indanyle, isochromanyle, chromanyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle ; les radicaux
- 20 hétérocycles contiennent 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, azote et représentent en particulier piperidinyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrrazolidinyle, isothiazolidinyle, thiazolidinyle, isoxazolidinyle, oxazolidinyle, piperazinyle, azétidinyle, 2-piperidone, 3-piperidone, 4-piperidone, 2-pyrrolidone, 3-pyrrolidone.
- 25 Les composés de formule (I) présentent un ou plusieurs carbones asymétriques et peuvent donc se présenter sous forme d'isomères, de racémique, d'énantiomères et de diastéréoisomères; ceux-ci font également partie de l'invention ainsi que leurs mélanges.

Parmi les composés de formule (I) utiles selon l'invention on peut citer les composés

30 suivants:

- N-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmethyl)-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-(3,3-dimethylbutyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-(3-phenylpropyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 5 6-chloro-7-fluoro-N-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-(cyclopentylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[3-(methylthio)propyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-(phenylethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-(cyclohexylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 10 6-chloro-7-fluoro-N-propyl-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine, hydrate
- 6-chloro-7-fluoro-N-(4,4,4-trifluorobutyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 15 6-chloro-7-fluoro-N-(phenylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(4-cyanophenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- N-[(4-chlorophenyl)methyl]-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(3-methoxyphenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-
- 20 amine
- N-[4-[[[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]amino]methyl]phenyl]-acetamide
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(3,5-dichlorophenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-1H-indazol-3-
- 25 amine

- 6-chloro-7-fluoro-N-[(4-fluorophenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[3-(4-methylphenoxy)phenylmethyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl)-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 5 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(6-methoxy-2-naphthalenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 10 amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(pentafluorophenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[[4-(methylthio)phenyl]methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- N-[(4-chloro-3-fluorophenyl)methyl]-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 15 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(3-thienylmethyl)-1H-indazol-3-amine
- N-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmethyl)-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- N-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl)-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 20 6-chloro-7-fluoro-N-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- N-([2,2'-bithiophen]-5-ylmethyl)-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[1-(phenylmethyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl]- 1H-indazol-3-amine
- 25 6-chloro-7-fluoro-N-[[1-methyl-1H-imidazol-2-yl]methyl]-5-phenyl- 1H-indazol-3-amine

- 6-chloro-7-fluoro-N-[(1-methyl-1H-indol-3-yl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(5-methyl-2-furanyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(1H-pyrrol-2-ylmethyl)-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(1H-imidazol-2-yl)methyl]-1H-indazol-3-amine
- 5 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(1H-imidazol-4-yl)methyl]-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(1H-pyrazol-3-ylmethyl)-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[[2-methyl-1H-imidazol-4-yl]methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 10 indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[2-phenyl-1H-imidazol-4-yl]methyl]-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[[5-(4-chlorophenyl)-2-furanyl]methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 15 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl]-1H-indazol-3-amine
- 4-[5-[[[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]amino]methyl]-2-furanyl]-Benzenesulfonamide
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(3-thienylmethyl)-1H-indazol-3-amine
- 20 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[2-phenyl-1H-imidazol-4-yl]methyl]-1H-indazol-3-amine
- 2-[[[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]amino]methyl]-5-(methylthio)-1H-imidazole-4-carboxylate d'éthyle
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-furanyl]methyl]-1H-indazol-3-amine
- 25 indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1H-indazol-3-amine

- 6-chloro-7-fluoro-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(3,5-dichlorophenyl)- Urée
N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(2-propenyl)- Urée
N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(phenylmethyl)- Urée
- 5 N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-4-(phenoxyphenyl)- Urée
N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-[(4-methoxyphenyl)methyl]-
Urée
N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-[4-(trifluoromethyl)phenyl]- Urée
N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-methoxyphenyl)- Urée
- 10 N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-cyclohexyl- Urée
N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-propyl- Urée
N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-chlorophenyl)- Urée
N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-fluorophenyl)- Urée
N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-N'-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl-
15 Urée
N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-methylphenyl)- Urée
N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
N-(6-chloro-7-methyl-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
N-(6-chloro-7-cyano-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- 20 N-(6-chloro-7-cyclopropyl-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
N-(6-chloro-7-hydroxy-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
N-(6-chloro-7-methoxy-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
N-(6-chloro-7-trifluoromethyl-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
N-(6-chloro-7-trifluoromethoxy-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- 25 N-(6-chloro-7-nitro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée

- N-(6-chloro-7-amino-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- N-(6-chloro-7-dimethylamino-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- N-(6-chloro-7-ethynyl-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-methyl- Benzenesulfonamide
- 5 N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-Methanesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-2-propanesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]- Benzenesulfonamide
- 10 N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-(trifluoromethyl)-
Benzenesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-5-(3-isoxazolyl)-2-
thiophenesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-fluoro-Benzenesulfonamide
- 15 N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-methoxy-Benzenesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-Benzenemethanesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-1-methyl-1H-imidazole-4-
sulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-(1,1-dimethylethyl)-
- 20 Benzenesulfonamide
- N-[4-[[[(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)amino]sulfonyl]phenyl]-
Acetamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-methyl-
Benzenemethanesulfonamide
- 25 6-chloro-7-fluoro-N-(pentafluorophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

- 6-chloro-7-fluoro-N-(3,4-difluorophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-1H-indazol-3-amine
 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(2,4,6-trifluorophenyl)-1H-indazol-3-amine
 6-chloro-7-fluoro-N-(4-fluorophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
 5 6-chloro-7-fluoro-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
 6-chloro-7-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
 6-chloro-7-fluoro-N-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
 amine
 6-chloro-7-fluoro-N-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
 10 6-chloro-7-fluoro-N-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
 6-chloro-7-fluoro-N-(3-methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
 6-chloro-7-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
 6-chloro-7-fluoro-N,5-diphenyl-1H-indazol-3-amine
 6-chloro-7-fluoro-N-(1-pyridinyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
 15 6-chloro-7-fluoro-N-(2-pyridinyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
 N-butyl-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
 N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-phenyl- Urée
 N-(6-chloro-7-fluoro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-3-méthoxy-benzènesulfonamide
 leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères,
 20 tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,
 et plus particulièrement le composé suivant :
- Piperidine-1-carboxylic acid (6,7-difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide
 Pyrrolidine-1-carboxylic acid (6,7-difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide
 1-(6,7-Difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-
 25 urea

N-(6,7-difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-phenyl- Urée

ses tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) dans laquelle

- 5 R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle, CONR1R2, CSNR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1 ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi
- 10 halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, hétérocycle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;
- R5, R6, R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant
- 15 halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle,
- 20 polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;
- 25 R1, R2, R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R1 et R2 ou R8 et R9 ou R10 et R11 peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N ;

et lorsque R3 est un hétéroaryle azoté à 6 chaînons ou un thiazolyle ou un imidazolyle ou un oxazolyle alors au moins un des R5, R6 est un aryle qui est éventuellement
 5 substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

10 leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) dans laquelle :

15 R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle, CONR1R2, CSNR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1 ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi
 20 halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, hétérocycle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

R5, R6, sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant
 25 halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle,

polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀,
5 aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

R₇ est un halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO₂, NH₂, NMe₂

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement
10 substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R₁ et R₂ ou R₈ et R₉ ou R₁₀ et R₁₁ peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N ;

15 et lorsque R₃ est un hétéroaryle azoté à 6 chaînons ou un thiazolyle ou un imidazolyle ou un oxazolyle alors au moins un des R₅, R₆ est un aryle qui est éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -
20 O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De manière préférée, la présente invention concerne les compositions
25 pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) dans laquelle :

R₃ est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle,

CONR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)NR1 ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, 5 NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

R5 est un aryle;

R6, R7 sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO₂, 10 NH₂, NMe₂

R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, oxo, trifluorométhyle, 15 trifluorométhoxy ;

R1 et R2 peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

20 La présente invention concerne également l'utilisation à titre de médicament des dérivés d'aminobenzodiazoles de formule (I) dans laquelle :

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle, 25 CONR1R2, CSNR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1 ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2,

C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, hétérocycle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

R₅, R₆, R₇ sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈,
5 C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NH₂SO₂R₈,
SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-
6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-
6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle,
polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs
10 substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀,
-O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁,
SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NH₂SO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀,
aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-
15 6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement
substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-
6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle,
trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R₁ et R₂ ou R₈ et R₉ ou R₁₀ et R₁₁ peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant
20 ou non un hétéroatome tel que O, S, N ;

et lorsque R₃ est un hétéroaryle azoté à 6 chaînons ou un thiazolyle ou un imidazolyle
ou un oxazolyle alors au moins un des R₅, R₆ est un aryle qui est éventuellement
substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH,
OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁,
25 NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NH₂SO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -
O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle,
trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs
tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation à titre de médicament des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle, 5 CONR1R2, CSNR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1 ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, 10 C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, hétérocycle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

R5, R6, sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, 15 SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, 20 -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

R7 est un halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO₂, NH₂, NMe₂

25 R1, R2, R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R1 et R2 ou R8 et R9 ou R10 et R11 peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N ;

et lorsque R3 est un hétéroaryle azoté à 6 chaînons ou un thiazolyle ou un imidazolyle ou un oxazolyle alors au moins un des R5, R6 est un aryle qui est éventuellement
 5 substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

10 leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De manière préférée, la présente invention concerne l'utilisation à titre de médicament des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-
 15 6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle, CONR₁R₂, CSNR₁R₂, COOR₁, SO₂R₁, C(=NH)NR₁ ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁,
 20 C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

R5 est un aryle;

R6, R7 sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, méthyle, cyclopropyle,
 25 CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO₂, NH₂, NMe₂

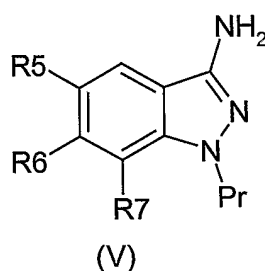
R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂,

NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

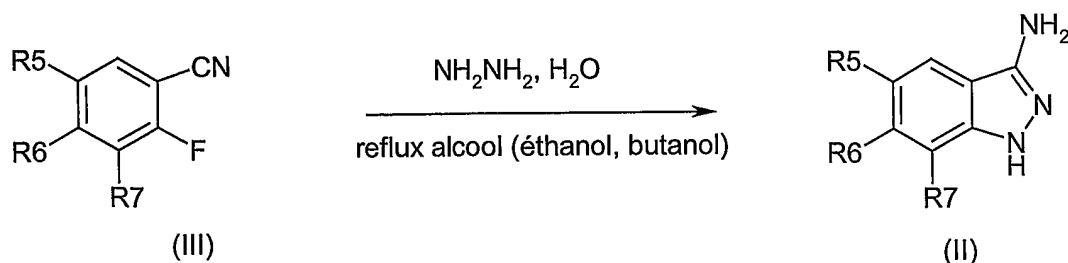
R1 et R2 peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N ;

- 5 leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les dérivés de formule (I) peuvent être obtenus à partir des dérivés 3-amino correspondants (V), pour lesquels l'azote en 1 est éventuellement protégé avec un groupement Pr. Pr est un radical triméthylsilyléthoxyméthyle, tosylo, mésylo, benzyle
 10 ou les groupements connus pour la protection des NH- d'hétérocycles aromatiques comme indiqués dans T.W. GREENE, Protective groups in organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1999)



- 15 Les 3-amino 1H-indazoles de formule (II) peuvent être obtenus par réaction d'un 2-fluorobenzonitrile avec de l'hydrazine, hydrate ou chlorhydrate au reflux de 2 à 18 heures dans un alcool type éthanol ou n-butanol selon (R.F. KALTENBACH, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9,(15), 2259-62, (1999)):



- 20 Pour les composés pour lesquels R5, R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈,

SO₂R₈, NH₂SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi

5 halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NH₂SO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ; peuvent être obtenus par des réactions mettant en jeu la chimie du palladium : Suzuki, (A. SUZUKI, Pure

10 Appl. Chem. 63, 419-22, (1991), Stille (J. . STILLE, Angew. Chem. Int. Ed. 25, 508-24, (1986), Heck, (R. F. HECK, Org. React., 27, 345-90, (1982), Sonogashira, (K. SONOGASHIRA, Synthesis 777, (1977), Buchwald (S.L. BUCHWALD, Acc. Chem.Re., 31, 805, (1998) à partir des dérivés halogénés correspondants.

Pour cela il est nécessaire de protéger les fonctions réactives. Ainsi, les fonctions OH,

15 SH, COOH, NH₂ doivent être protégées avant de faire le couplage. Les groupements protecteurs sont introduits selon toutes les méthodes connues de l'homme de l'art et notamment celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1999). Il est préférable de protéger l'azote en position 1 par des groupements tels que le *tert*-butoxycarbonyle ou des

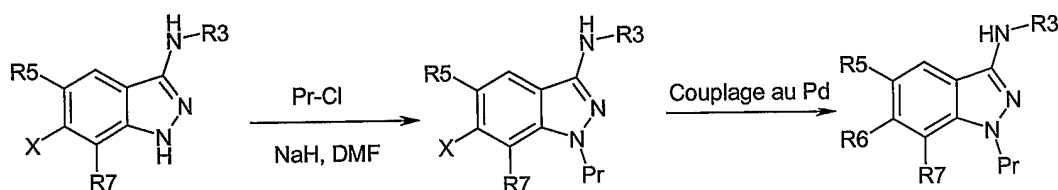
20 dérivés siliciés. On choisira de préférence un groupement silylé *tert*-butyldiméthylsilyle, triisopropylsilyle qui peuvent être éliminés par les anions fluorures ou avec l'acide acétique et plus particulièrement un groupement triméthylsilyléthoxyméthyle clivable par le fluorure de tétrabutylammonium au reflux dans des solvants tels que le tétrahydrofurane, le dioxane (J. P. WHITTEN, J. Org.

25 Chem., 51, 1891, (1986) ; B. H. LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett., 4095, (1986)) ou par l'acide chlorhydrique 2N dans le méthanol ou l'éthanol au reflux.

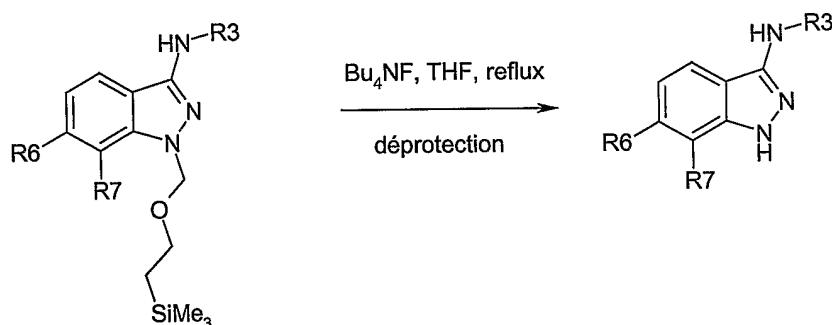
Les dérivés protégés en 1 par triméthylsilyléthoxyméthyle sont obtenus en faisant réagir le composés de départ avec le chlorure de triméthylsilyléthoxyméthyle en présence d'hydruure de sodium dans un solvant tel que le diméthylformamide à

température ambiante (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986) ; M. P. EDWARDS, Tetrahedron, 42, 3723, (1986))

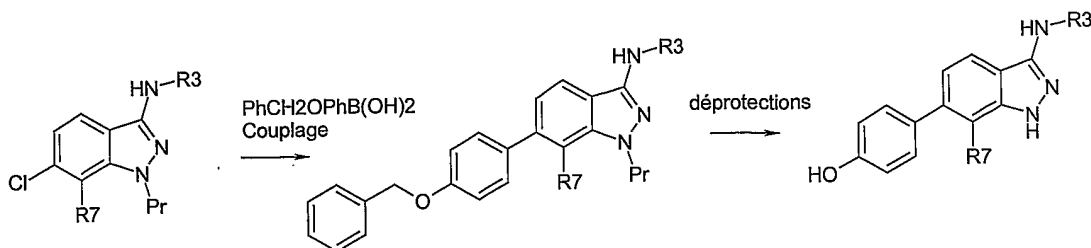
De même, la fonction azote 1-NH de l'indazole sera protégée par des groupements tels tosylé, carbamate, benzyle ou dérivés silylés. Par exemple dans le cas où l'on
5 voudrait pratiquer un couplage au palladium sur un dérivé halogéné en position 6, il faudra protéger l'azote en position 1 comme montré ci-dessous (X = Cl, Br, I) :



La déprotection s'effectue selon des méthodes connues par l'homme du métier et décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-
10 Interscience Publication (1999). Par exemple, si le groupement protecteur en position 1 est un triméthylsilyléthoxyméthyle il pourra être déprotégé par réaction avec le fluorure de tétrabutylammonium comme montré ci-dessous:

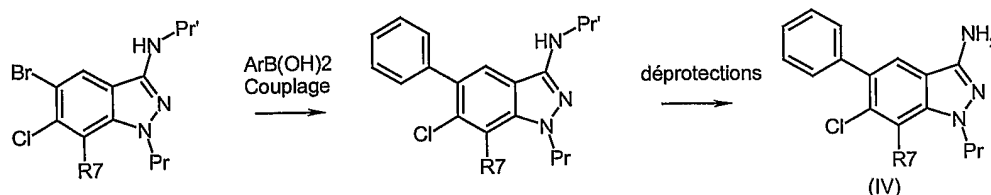


Lorsque l'un des groupements R5, R6 engagé pour le couplage utilisant la chimie du
15 palladium contient lui-même une fonction réactive telle hydroxyle, amine, thiol, acide ou de manière générale renferme un hétéroatome, il est nécessaire de protéger ces dernières également avant d'effectuer le couplage au palladium. Ainsi par exemple une fonction phénol sera introduite sous la forme protégée (O-benzyle par exemple) à partir du dérivé chloré et l'azote en 1 étant protégé comme explicité auparavant :



Le groupement benzyle sera ensuite éliminé par exemple par traitement à l'iodure de triméthylsilyle au reflux dans l'acétonitrile. La protection pourra également être réalisée par un groupement triméthylsilyléthoxyméthyle clivable par le fluorure de tétrabutylammonium au reflux dans des solvants tels que le tétrahydrofurane, le dioxane. (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986) ; B. H. LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett., 4095, (1986)). ou par l'acide chlorhydrique 2N dans le méthanol ou l'éthanol au reflux.

Lorsque R5 et R6 sont indépendamment l'un de l'autre un aryle et un halogène, la fonction aryle est introduite à partir d'un couplage au palladium sur une position bromée, l'azote en 1 et 3 étant protégé de manière appropriée. De préférence Pr représente un triméthylsilyléthoxyméthyle et Pr' représente un groupement n-butylcarboxy qui forme avec l'azote un n-butylamide. L'étape de déprotection de l'amide se fait en présence d'éthanolamine à reflux pendant une semaine dans la DMF. Ce clivage peut être aussi réalisé par le chlorure stanneux dans l'éthanol (R J Griffin, J.Chem.Soc. Perkin I 1992, 1811-1819) ou bien le méthylate de sodium dans le méthanol (Y. Furukawa, Chem.Pharm.Bull. 1968,16, 1076) ou tout autre alcoolate dans l'alcool correspondant.

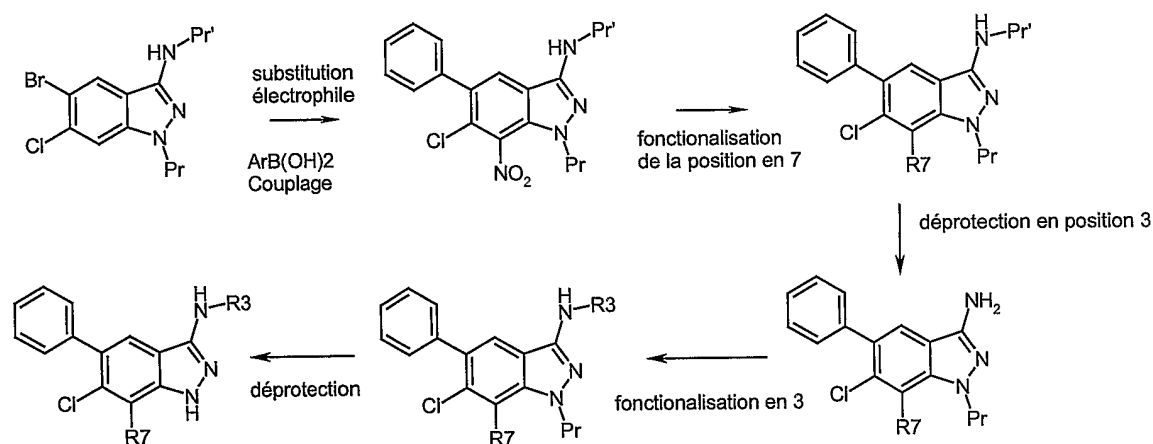


Lorsque R5 et R6 sont indépendamment l'un de l'autre un aryle et un halogène, la fonction aryle est introduite à partir d'un couplage au palladium sur une position bromée, l'azote en 1 et 3 étant protégé de manière appropriée. De préférence Pr représente un triméthylsilyléthoxyméthyle et Pr' représente un groupement n-butylcarboxy qui forme avec l'azote un n-butylamide. La substitution électrophile est

réalisée avec du nitronium tétrafluoroborate (NO₂BF₄) par exemple. Le couplage de la position 5 se fait à partir de la chimie du palladium (couplage de Suzuki, Heck, Sonogashira). La position 7 est fonctionnalisée en fonction des substituants recherchés par des réductions, halogénations pour introduire un brome, couplage avec

5 la chimie du palladium (couplage de Suzuki, Heck, Sonogashira) pour introduire des fonctions aryle, hétéroaryle, alkyle, alkényle, alkynyle, acétylenique. L'étape de déprotection de l'amide se fait en présence d'éthanolamine à reflux pendant une semaine dans la DMF. Ce clivage peut être aussi réalisé par le chlorure stanneux dans l'éthanol (R J Griffin, J.Chem.Soc. Perkin I 1992, 1811-1819) ou bien le méthylate de sodium dans le méthanol (Y. Furukawa, Chem.Pharm.Bull. 1968,16, 1076) ou tout

10 autre alcoolate dans l'alcool correspondant. La déprotection en 3 permet d'obtenir la fonction NH₂ qui peut réagir avec les groupements nécessaires pour introduire les substitutions recherchées en 3 telle que décrite dans les pages suivantes.



15

Les composés de formule II sont le point de départ pour l'obtention d'une grande variété de produits obtenus par réaction de la fonction amine primaire du 3-amino indazole dans toutes les réactions classiques de cette fonction telles que : alkylation, acylation, réactions avec les dérivés carbonylés suivit de réduction, sulfonation,

20 transformation en urées ou carbamates, arylation (réactions de Castro ou de Buchwald) etc...

Les amino reduction de dérivés formule générale (I) où R₃ est H lorsque Pr est triméthylsilyléthoxyméthyle peuvent être réalisées à l'aide de dérivés du bore comme

le triacétoxyborohydrure de sodium dans du dichlorométhane en présence d'un aldéhyde de type R1CHO dans les conditions décrites dans Organic Reactions vol 59 1-714 (E.Baxter, A.Reitz) ou par les autres reducteurs couramment utilisés pour réduire les imines pour former des produits où R3 est (1-6C)alkyle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, polycycloalkyles, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle.

Les condensations avec des dérivés formule générale (I) où R3 est H sur les isocyanates de type OCNR1 peuvent notamment être réalisées dans du tétrahydrofurane et selon les exemples décrits dans Comprehensive Organic functional Group Transformations vol 6 (Katritzky, Meth-Cohn, Rees 1995) pour former des produits où R3 est CONR1R2, CSNR1R2, R1, R2, sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy.

Les sulfonations de dérivés de formule générale (I) où R3 est H peuvent être réalisées à partir d'un chlorure de sulfonyle de type R1SO₂Cl, en présence d'une base (en particulier les amines tertiaires comme la triéthylamine ou aromatiques comme la pyridine) dans un solvant usuel comme par exemple le dichlorométhane pour former les produits où R3 est SO₂R1 et R1 est un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy.

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

Les composés de formule (I) 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 organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

- 5 Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, maléate, iséthionate, méthanesulfonate, méthylène-bis-b-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.
- 10 Les composés de formule (I) sont des inhibiteurs de kinase et sont ainsi utiles pour la prévention et le traitement des maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, l'hypertension essentielle, les maladies
- 15 cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer.

Leurs activités ont été déterminées en mesurant l'inhibition de la phosphorylation de la protéine tau dans les coupes de cortex de rat adulte.

- Les coupes de cortex d'une épaisseur de 300µm sont préparées à partir de rats mâles
- 20 OFA (Iffa-Credo) âgés de 8-10 semaines, sacrifiés par décapitation. Elles sont incubées dans 5 ml de milieu DMEM contenant du pyruvate et du glucose 4.5 g/l à 37°C pendant 40 min. Les coupes sont ensuite lavées 2 fois avec le milieu, distribuées dans des microtubes (50µl dans 500µl de milieu avec ou sans composés à tester), et incubées à 37°C sous agitation. Deux heures plus tard, l'expérience est arrêtée par
- 25 centrifugation. Les coupes sont lysées, sonifiées et centrifugées à 18300g, 15 min à 4°C. La concentration en protéines du surnageant est déterminée par un dosage commercial (BCA Protein Assay, Pierce) basé sur la méthode de Lowry.

Les échantillons, dénaturés au préalable 10 min à 70°C, sont séparés sur gel vertical 4-12%Bis-Tris en présence de tampon MOPS-SDS et électrotansférés sur membrane

de nitrocellulose. L'immunomarquage est réalisé par l'anticorps monoclonal AD2 qui reconnaît spécifiquement les épitopes phosphorylés Ser396/404 de la protéine tau. Les protéines immunoréactives sont visualisées par addition d'un deuxième anticorps dirigé contre les IgG de souris et couplé à la peroxydase et d'un substrat chimiluminescent. Les autoradiogrammes obtenus sont enfin quantifiés à l'aide du logiciel 'GeneTools' de Syngene (GeneGnome, Ozyme) pour déterminer une CI50.

Les composés de formule (I) présentent une activité très intéressante et en particulier certains composés ont une CI50 inférieure à 100 μM .

Les exemples suivants illustrent l'invention de manière non limitative.

- 10 Les conditions d'analyse des produits en LC/MS ont été réalisées sur un appareil Waters Alliance 2695 pour la partie LC et Waters-Micromass Platform II pour la partie masse.

Préparation des produits intermédiaires :

6,7-difluoro-1H-indazole-3-amine:

- 15 A 0.46 cm^3 de 2,3,4-trifluorobenzonitrile dans 10 cm^3 d'éthanol absolu, on additionne 0.32 cm^3 d'hydrazine monohydratée. On chauffe le milieu vers 75°C pendant 17 heures puis on ajoute 10 cm^3 d'acétate d'éthyle, 5 cm^3 de tétrahydrofurane et 5 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est décantée et relavée avec 10 cm^3 d'eau distillée puis avec 10 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase
- 20 organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μm ; diamètre 1.5 cm), en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis
- 25 évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 40°C), 100 mg de 6,7-difluoro-1H-indazole-3-amine sous forme d'un solide blanc fondant à 183°C .

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 5,57 (mf : 2H) ; 6,93 (mt : 1H) ; 7,52 (ddd, J = 8,5 - 4,5 et 1 Hz : 1H) ; 12,01 (mf : 1H).

N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide:

A 1 g de 6,7-difluoro-1H-indazole-3-amine décrit précédemment, dans 15 cm³ de pyridine, on ajoute 0.61 cm³ de chlorure de butyryle après avoir refroidit vers 3°C puis on laisse à température ambiante pendant 76 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et le résidu est repris par 25 cm³ d'acétate d'éthyle et par 25 cm³ d'eau. La phase organique est lavée avec 25 cm³ d'eau distillée puis avec 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous pression réduite (2 kPa ; 40°C), le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 40°C), 596 mg de N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 191°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,10 (mt : 1H) ; 7,63 (dd large, J = 9 et 4,5 Hz : 1H) ; 10,47 (mf étalé : 1H) ; 13,35 (mf étalé : 1H).

N-[6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.65 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile, dans 50 cm³ de diméthylformamide on ajoute goutte à goutte une solution de 1.1 g de N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé précédemment, dans 180 cm³ de diméthylformamide en 3 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite et repris avec 250 cm³ d'acétate d'éthyle et 200 cm³ d'eau ; la phase organique est décantée, lavée par 150 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 6 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 7.3 g de N-

[6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 7,22 (ddd, J = 11 - 9 et 7 Hz : 1H) ; 7,69 (dd large, J = 9 et 4,5 Hz : 1H) ; 10,60 (mf : 1H).

Spectre de masse : M = 369

N-[5-bromo-6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

10 A 1g de N-[6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 30 cm³ de chloroforme, on ajoute 0.87 cm³ de pyridine, puis additionne 0.56 cm³ de brome et on chauffe au reflux la nuit. On ajoute au milieu réactionnel 50 cm³ de dichlorométhane et 50 cm³ d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 10%. Après 10 minutes d'agitation, l'insoluble est éliminé par
15 filtration sur verre fritté et la phase organique est lavée avec 50 cm³ d'eau et avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le brut, 1.1 g est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μm ; diamètre 3 cm), en
20 éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 230 mg de N-[5-bromo-6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile incolore.

25 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 8,08 (dd, J = 6 et 2 Hz : 1H) ; 10,72 (mf : 1H).

Spectre de masse : M = 447

30 N-[6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.15 g de N-[5-bromo-6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé précédemment, dans 150 cm³ de dioxane, on ajoute, 469 mg d'acide phénylboronique, 760 mg de carbonate de sodium dans 30 cm³ d'eau et 379 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on chauffe au reflux pendant 4 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'eau et on filtre sur verre fritté garni de célite. La phase organique est décantée, lavée avec 75 cm³ d'eau et avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2 g de brut sous forme d'une huile noire. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (85/15 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa , 45°C); pour donner 1.1 g de N-[6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,69 (s : 2H) ; de 7,40 à 7,65 (mt : 5H) ; 7,82 (d large, J = 7 Hz : 1H) ; 10,64 (mf : 1H).

Spectre de masse : M = 445

N-[6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazole-3-amine

A 1.6 g de N-[6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 50 cm³ de diméthylformamide on ajoute 1.1 cm³ d'éthanolamine puis 1.50 g de carbonate de potassium et on chauffe au reflux pendant une semaine. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite et repris par 150 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'eau. La phase organique est décantée et lavée successivement par 2 fois 75 cm³ d'eau et 50 cm³ de saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). L'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4cm), en éluant par un mélange

cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 0,32 g de 6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazole-3-amine.

5 6,7-difluoro-5-phényl-1H-indazole-3-amine :

A 661 mg de 6,7-difluoro-5-phenyl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazole-3-amine dans 15 ml de methanol sont ajoutés 1.1 ml d'HCl 2N. La réaction est placée sous micro ondes 3mn à 140°C. Après hydrolyse avec une solution saturée de KH₂PO₄ et extraction avec du chlorure de méthylène, on évapore et
10 chromatographie sur silice (chlorure de méthylène/acétate d'éthyle) pour obtenir 314 mg de 6,7-difluoro-5-phényl-1H-indazole-3-amine

Exemple 1 : Piperidine-1-carboxylic acid (6,7-difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide

Étape1

15 A 387.8 mg de compose (6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazole-3-amine dans 8 ml de chlorure de méthylène, sont ajoutés successivement 131µl de pyridine et 154µl de chloroformiate d'éthyle. Après 75 mn la réaction est terminée. Après hydrolyse, extraction et évaporation, on obtient 840 mg de (6,7-difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid ethyl ester brut.

20 Etape2

A 161 mg de de (6,7-difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid ethyl ester brut.

dans 2.5 ml de trifluorotoluene, on ajoute 184mg de piperidine et l'on conduit la réaction sous micro-ondes 20 mn à 200°C. Après purification par LC/MS préparative
25 (acétonitrile/tampon pH9) on obtient 80 mg de Piperidine-1-carboxylic acid (6,7-difluoro-5-phenyl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-amide

Etape3

80 mg de Piperidine-1-carboxylic acid (6,7-difluoro-5-phenyl-1-[[2-

(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-amide dans 2.5 ml de methanol sont traités par 0.82 ml d'HCl 2N 1h au reflux. Après évaporation et purification par LC/MS préparative (acétonitrile/tampon pH9) on obtient 11 mg de Piperidine-1-carboxylic acid (6,7-difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide.

5 Spectre de masse : temps de rétention 3.99 ; 357 = [M+H]⁺

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1.50 (m,4H) ; 1.58 (m,2H) ; 3.45 (m,4H) ; 7.42 (m,1H) ; 7.51 (m,5H) ; 9.16 (s,1H) ; 13.20 (sl,1H)

Exemple 2 : Pyrrolidine-1-carboxylic acid (6,7-difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide

10 Etape 1

A 161 mg de (6,7-difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid ethyl ester dans 2.5 ml de trifluotoluene, on ajoute 154 mg de pyrrolidine et l'on conduit la réaction sous micro-ondes 20 mn à 200°C. On purifie sur colonne de silice et on obtient 75mg de

15 pyrrolidine-1-carboxylic acid (6,7-difluoro-5-phenyl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-amide .

Etape 2

75 mg de Pyrrolidine-1-carboxylic acid (6,7-difluoro-5-phenyl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-amide dans 3ml de methanol sont traités par 0.82 ml d'HCl 2N 1h au reflux. Après évaporation et purification par

20 LC/MS préparative (acétonitrile/tampon pH9) on obtient 36mg de Pyrrolidine-1-carboxylic acid (6,7-difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide.

Spectre de masse : temps de rétention 3.72mn ; 343 = [M+H]⁺

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1.86 (m,4H) ; 3.40 (m,4H) ; 7.42 (m,1H) ; de 7.45 à 7.54 (m,4H) ; 7.63 (dl, J= 7 Hz, 1H) ; 8.84 (s,1H) ;
25 13.20 (sl, 1H)

Exemple 3 : fait selon l'exemple 2 à partir de la 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl amine; on obtient le 1-(6,7-Difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-urea.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1.92 (m,2H) ; 2.82 (s,3H) ; de 3.01 à 3.75 (m, partiellement masqués, 12 H) ; 7.43 (m,1H) ; de 7.47 à 7.56 (m,4H) ; 7.71 (t, $J=7\text{Hz}$,1H) ; 8.05 (dd, $J=1.5 - 7\text{ Hz}$, 1H) ; 9.61 (s,1H)

Spectre de masse : temps de rétention 2.57mn ; 429 = $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 5 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.
- 10 Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances
- 15 autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.
- Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les
- 20 huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.
- Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme
- 25 solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile
5 ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes,
10 lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

L'invention a pour objet les composés et leur utilisation d'aminoindazoles de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et traiter les maladies pouvant résulter d'une activité anormale de kinases comme par exemple celles impliquées dans les maladies
15 neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le
20 syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer,

Comme activité anormale de kinase on peut citer par exemple celle de la PI3K, Akt, GSK3bêta, des CDK's ...

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des maladies neurodégénératives, la maladie
25 d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires

athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 5 mg et 1000 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 1 mg à 250 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

10 EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
15	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

20 EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
25	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg

	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
5	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

EXEMPLE C

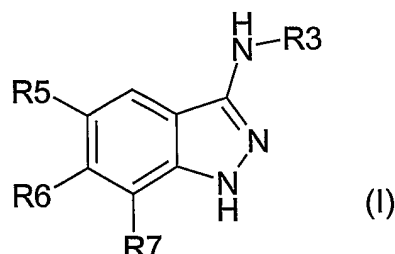
On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

10	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 ml
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
15	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 ml
	- Eau.....q.s.p.	4 ml

La présente invention concerne également la méthode de prévention et de traitement des maladies dans lesquelles un phosphorylation de la protéine Tau est impliquée par administration d'un composé de formule (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule (I) dans laquelle :



R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-
 5 6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle, CONR1R2, CSNR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1 ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2,
 10 NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, hétérocycle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

R5, R6, R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8,
 15 C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs
 20 substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

R1, R2, R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-
 25 6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement

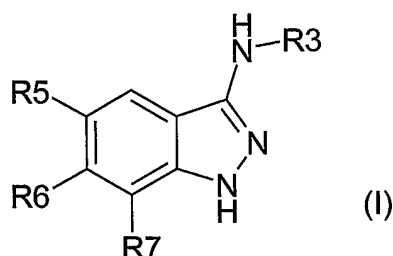
substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R1 et R2 ou R8 et R9 ou R10 et R11 peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant
5 ou non un hétéroatome tel que O, S, N ;

et lorsque R3 est un hétéroaryle azoté à 6 chaînons ou un thiazolyle ou un imidazolyle ou un oxazolyle alors au moins un des R5, R6 est un aryle qui est éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11,
10 NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15 2. Composés de formule (I) dans laquelle :



R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle,
20 CONR1R2, CSNR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1 ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, hétérocycle,
25 formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

R5, R6, sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-
5 6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁,
10 SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

R7 est un halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO₂, NH₂, NMe₂

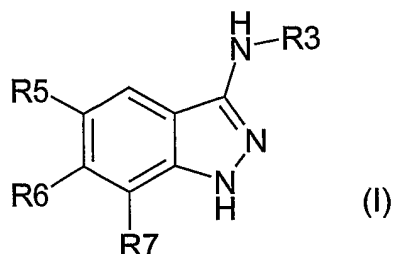
R1, R2, R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-
15 6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R1 et R2 ou R8 et R9 ou R10 et R11 peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant
20 ou non un hétéroatome tel que O, S, N ;

et lorsque R3 est un hétéroaryle azoté à 6 chaînons ou un thiazolyle ou un imidazolyle ou un oxazolyle alors au moins un des R5, R6 est un aryle qui est éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁,
25 NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés de formule (I) dans laquelle :



R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle, CONR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)NR1 ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ;

R5 est un aryle;

R6, R7 sont indépendamment l'un de l'autre un halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO₂, NH₂, NMe₂

R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R1 et R2 peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Composé selon la revendication 1 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :
- N-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2ylmethyl)-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-(3,3-dimethylbutyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 5 6-chloro-7-fluoro-N-(3-phenylpropyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-(cyclopentylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[3-(methylthio)propyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-(phenylethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 10 6-chloro-7-fluoro-N-(cyclohexylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-propyl-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine, hydrate
- 6-chloro-7-fluoro-N-(4,4,4-trifluorobutyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 15 6-chloro-7-fluoro-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-(phenylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(4-cyanophenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- N-[(4-chlorophenyl)methyl]-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(3-methoxyphenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 20 6-chloro-7-fluoro-N-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- N-[4-[[[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]amino]methyl]phenyl]-acetamide
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(3,5-dichlorophenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(4-fluorophenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[3-(4-methylphenoxy)phenylmethyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 5 N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl)-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-1H-indazol-3-amine
- 10 amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(6-methoxy-2-naphthalenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(pentafluorophenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[[4-(methylthio)phenyl]methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 15 N-[(4-chloro-3-fluorophenyl)methyl]-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(3-thienylmethyl)-1H-indazol-3-amine
- N-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmethyl)-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 20 amine
- N-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl)-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- N-([2,2'-bithiophen]-5-ylmethyl)-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 25 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[1-(phenylmethyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl]- 1H-indazol-3-amine

- 6-chloro-7-fluoro-N-[[1-methyl-1H-imidazol-2-yl]methyl]-5-phenyl- 1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(1-methyl-1H-indol-3-yl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(5-methyl-2-furanyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 5 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(1H-pyrrol-2-ylmethyl)-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(1H-imidazol-2-yl)methyl]- 1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(1H-imidazol-4-yl)methyl]- 1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(1H-pyrazol-3-ylmethyl)-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[[2-methyl-1H-imidazol-4-yl]methyl]-5-phenyl- 1H-indazol-3-amine
- 10 amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[2-phenyl-1H-imidazol-4-yl]methyl]- 1H-indazol-3-amine
- 15 6-chloro-7-fluoro-N-[[5-(4-chlorophenyl)-2-furanyl]methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl]-1H-indazol-3-amine
- 4-[5-[[[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]amino]methyl]-2-furanyl]-
- 20 Benzenesulfonamide
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(3-thienylmethyl)-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[2-phenyl-1H-imidazol-4-yl]methyl]- 1H-indazol-3-amine
- 2-[[[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]amino]methyl]-5-(methylthio)-1H-
- 25 imidazole-4-carboxylate d'éthyle

- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[[5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-furanyl]methyl]-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-7-fluoro-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 5 N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(3,5-dichlorophenyl)- Urée
- N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(2-propenyl)- Urée
- N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(phenylmethyl)- Urée
- N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-4-(phenoxyphenyl)- Urée
- N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-[(4-methoxyphenyl)methyl]-
- 10 Urée
- N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-[4-(trifluoromethyl)phenyl]- Urée
- N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-methoxyphenyl)- Urée
- N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-cyclohexyl- Urée
- N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-propyl- Urée
- 15 N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-chlorophenyl)- Urée
- N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-fluorophenyl)- Urée
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-N'-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl- Urée
- N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-methylphenyl)- Urée
- 20 N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- N-(6-chloro-7-methyl-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- N-(6-chloro-7-cyano-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- N-(6-chloro-7-cyclopropyl-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- N-(6-chloro-7-hydroxy-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- 25 N-(6-chloro-7-methoxy-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée

- N-(6-chloro-7-trifluoromethyl-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- N-(6-chloro-7-trifluoromethoxy-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- N-(6-chloro-7-nitro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- N-(6-chloro-7-amino-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- 5 N-(6-chloro-7-dimethylamino-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- N-(6-chloro-7-ethynyl-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-Urée
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-methyl- Benzenesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-Methanesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-2-propanesulfonamide
- 10 N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]- Benzenesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-(trifluoromethyl)-
Benzenesulfonamide
- 15 N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-5-(3-isoxazolyl)-2-
thiophenesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-fluoro-Benzenesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-methoxy-Benzenesulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-Benzenemethanesulfonamide
- 20 N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-1-methyl-1H-imidazole-4-
sulfonamide
- N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-(1,1-dimethylethyl)-
Benzenesulfonamide
- N-[4-[[[(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)amino]sulfonyl]phenyl]-
25 Acetamide

N-[6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-methyl-
Benzenemethanesulfonamide

6-chloro-7-fluoro-N-(pentafluorophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-7-fluoro-N-(3,4-difluorophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

5 6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-1H-indazol-3-amine

6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-N-(2,4,6-trifluorophenyl)-1H-indazol-3-amine

6-chloro-7-fluoro-N-(4-fluorophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-7-fluoro-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-7-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

10 6-chloro-7-fluoro-N-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-
amine

6-chloro-7-fluoro-N-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-7-fluoro-N-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-7-fluoro-N-(3-methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

15 6-chloro-7-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-7-fluoro-N,5-diphenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-7-fluoro-N-(1-pyridinyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-7-fluoro-N-(2-pyridinyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

N-butyl-6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

20 N-(6-chloro-7-fluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-phenyl- Urée

N-(6-chloro-7-fluoro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-3-méthoxy-benzènesulfonamide

leur racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisé par le fait

25 qu'il est choisi parmi :

Piperidine-1-carboxylic acid (6,7-difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide

Pyrrolidine-1-carboxylic acid (6,7-difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide

1-(6,7-Difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-
urea

- 5 ses tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 utilisé pour préparer un médicament.
7. Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu pharmaceutiquement acceptable, un composé défini selon l'une quelconque
10 des revendications 1 à 5.
8. Médicament selon la revendication 6 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies dans lesquelles une phosphorylation de la protéine Tau est observée.
- 15 9. Médicament selon la revendication 6 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies neurodégénératives, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II,
20 l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer.
10. Médicament selon la revendication 9 caractérisé par le fait que la maladie neurodégénérative est soit la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale ou la maladie de Pick.
- 25 11. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 et pour lequel R3 est (1-6C)alkyle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, polycycloalkyles, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN,

NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle et R₁, R₂,
5 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ; à partir d'un dérivé de formule (I) où R₃ est H, d'un dérivé R₁CHO et du
10 triacétoxyborohydrure de sodium dans du dichlorométhane et transforme éventuellement le produit obtenu en sel pharmaceutiquement acceptable.

12. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 et pour lequel R₃ est CONR₁R₂, CSNR₁R₂, R₁, R₂, sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy à partir de OCNR₁ et d'un dérivé de formule (I) où R₃ est H dans du tétrahydrofurane et transforme éventuellement le produit obtenu en sel pharmaceutiquement
20 acceptable.

13. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 et pour lequel R₃ est SO₂R₁ et R₁ est un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy à partir de d'un chlorure de sulfonyle R₁SO₂Cl et d'un dérivé de formule (I) où R₃ est H dans du dichlorométhane en présence d'une base et transforme éventuellement le composé obtenu en sel pharmaceutiquement acceptable.

14. A titre de produits intermédiaires

30 6,7-difluoro-1H-indazole-3-amine

N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide:

N-[6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-bromo-6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-
butanamide

5 N-[6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-
butanamide

6,7-difluoro-5-phenyl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazole-3-amine

6,7-difluoro-5-phényl-1H-indazole-3-amine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/02634

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/416 C07D231/56 A61P25/00

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)
IPC 7 C07D A61K

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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS 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.
E	WO 03 028720 A (MARTINA KATIA ;SALOM BARBARA (IT); VULPETTI ANNA (IT); AMICI RAFFA) 10 April 2003 (2003-04-10) claim 1 -----	1-13
X	WO 02 022601 A (KNEGTEL RONALD; BEBBINGTON DAVID; BINCH HAYLEY; GOLEC JULIAN PATEL SA) 21 March 2002 (2002-03-21) claim 1 -----	1-13

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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

26 February 2004

Date of mailing of the international search report

25/03/2004

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

Bérillon, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/02634

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03028720	A	10-04-2003	WO 03028720 A1	10-04-2003
WO 02022601	A	21-03-2002	AU 9091201 A	26-03-2002
			AU 9091401 A	26-03-2002
			AU 9094401 A	26-03-2002
			AU 9101301 A	26-03-2002
			AU 9267001 A	26-03-2002
			AU 9455801 A	26-03-2002
			AU 9687101 A	26-03-2002
			AU 9687501 A	26-03-2002
			BR 0114088 A	17-06-2003
			CA 2422299 A1	21-03-2002
			CA 2422354 A1	21-03-2002
			CA 2422367 A1	21-03-2002
			CA 2422371 A1	21-03-2002
			CA 2422377 A1	21-03-2002
			CA 2422378 A1	21-03-2002
			CA 2422379 A1	21-03-2002
			CA 2422380 A1	21-03-2002
			CN 1469874 T	21-01-2004
			CN 1469875 T	21-01-2004
			CN 1473161 T	04-02-2004
			EP 1317447 A1	11-06-2003
			EP 1317444 A1	11-06-2003
			EP 1317448 A1	11-06-2003
			EP 1318997 A1	18-06-2003
			EP 1317449 A1	11-06-2003
			EP 1317450 A1	11-06-2003
			EP 1317452 A1	11-06-2003
			EP 1318814 A2	18-06-2003
			HU 0302172 A2	29-09-2003
			HU 0302173 A2	29-09-2003
			HU 0302411 A2	28-11-2003
			NO 20031188 A	13-05-2003
			NO 20031189 A	13-05-2003
			NO 20031190 A	13-05-2003
			NO 20031191 A	13-05-2003
			WO 0222603 A1	21-03-2002
			WO 0222601 A1	21-03-2002
			WO 0222604 A1	21-03-2002
			WO 0222605 A1	21-03-2002
			WO 0222606 A1	21-03-2002
			WO 0222607 A1	21-03-2002
			WO 0222608 A1	21-03-2002
			WO 0222602 A2	21-03-2002
			US 2003073687 A1	17-04-2003
			US 2003083327 A1	01-05-2003
			US 2003064981 A1	03-04-2003
			US 2003064982 A1	03-04-2003
			US 2003055044 A1	20-03-2003
			US 2003078166 A1	24-04-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/02634

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/416 C07D231/56 A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

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 réalisable, termes de recherche utilisés)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
E	WO 03 028720 A (MARTINA KATIA ;SALOM BARBARA (IT); VULPETTI ANNA (IT); AMICI RAFFA) 10 avril 2003 (2003-04-10) revendication 1 ----	1-13
X	WO 02 022601 A (KNEGTEL RONALD; BEBBINGTON DAVID; BINCH HAYLEY; GOLEC JULIAN PATEL SA) 21 mars 2002 (2002-03-21) revendication 1 -----	1-13

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

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
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *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)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *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
- *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
- *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
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 février 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

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

Fonctionnaire autorisé

Bérillon, L

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/02634

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03028720	A	10-04-2003	WO 03028720 A1	10-04-2003
WO 02022601	A	21-03-2002	AU 9091201 A	26-03-2002
			AU 9091401 A	26-03-2002
			AU 9094401 A	26-03-2002
			AU 9101301 A	26-03-2002
			AU 9267001 A	26-03-2002
			AU 9455801 A	26-03-2002
			AU 9687101 A	26-03-2002
			AU 9687501 A	26-03-2002
			BR 0114088 A	17-06-2003
			CA 2422299 A1	21-03-2002
			CA 2422354 A1	21-03-2002
			CA 2422367 A1	21-03-2002
			CA 2422371 A1	21-03-2002
			CA 2422377 A1	21-03-2002
			CA 2422378 A1	21-03-2002
			CA 2422379 A1	21-03-2002
			CA 2422380 A1	21-03-2002
			CN 1469874 T	21-01-2004
			CN 1469875 T	21-01-2004
			CN 1473161 T	04-02-2004
			EP 1317447 A1	11-06-2003
			EP 1317444 A1	11-06-2003
			EP 1317448 A1	11-06-2003
			EP 1318997 A1	18-06-2003
			EP 1317449 A1	11-06-2003
			EP 1317450 A1	11-06-2003
			EP 1317452 A1	11-06-2003
			EP 1318814 A2	18-06-2003
			HU 0302172 A2	29-09-2003
			HU 0302173 A2	29-09-2003
			HU 0302411 A2	28-11-2003
			NO 20031188 A	13-05-2003
			NO 20031189 A	13-05-2003
			NO 20031190 A	13-05-2003
			NO 20031191 A	13-05-2003
			WO 0222603 A1	21-03-2002
			WO 0222601 A1	21-03-2002
			WO 0222604 A1	21-03-2002
			WO 0222605 A1	21-03-2002
			WO 0222606 A1	21-03-2002
			WO 0222607 A1	21-03-2002
			WO 0222608 A1	21-03-2002
			WO 0222602 A2	21-03-2002
			US 2003073687 A1	17-04-2003
			US 2003083327 A1	01-05-2003
			US 2003064981 A1	03-04-2003
			US 2003064982 A1	03-04-2003
			US 2003055044 A1	20-03-2003
			US 2003078166 A1	24-04-2003