

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 864 084

②① N° d'enregistrement national : **03 14778**

⑤① Int Cl⁷ : C 07 F 9/40, C 07 F 9/32, A 61 K 33/42, A 61 P 35/00

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 17.12.03.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 24.06.05 Bulletin 05/25.

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

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : AVENTIS PHARMA SA Société ano-
nyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : CHERRIER MARIE PIERRE, CLERC
FRANCOIS, COMMERCON ALAIN, MAILLIET
PATRICK et MINOUX HERVE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ NOUVEAUX DERIVES ORGANOPHOSPHORES DES INDAZOLES ET LEUR UTILISATION COMME
MEDICAMENTS.

⑤⑦ La présente invention concerne notamment de nou-
veaux composés chimiques, particulièrement de nouveaux
dérivés organophosphorés des indazoles, les compositions
les contenant, et leur utilisation comme médicaments pour
traiter les cancers.

FR 2 864 084 - A1



NOUVEAUX DERIVES ORGANOPHOSPHORES DES INDAZOLES ET
LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS

La présente invention concerne notamment de nouveaux composés chimiques, particulièrement de nouveaux dérivés organophosphorés des indazoles, les compositions les contenant, et leur utilisation comme médicaments.

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

- 10 A ce jour, la plupart des composés commerciaux utilisés en chimiothérapie sont des cytotoxiques qui posent des problèmes importants d'effets secondaires et de tolérance par les patients. Ces effets pourraient être limités dans la mesure où les médicaments utilisés agissent sélectivement sur les cellules cancéreuses, à l'exclusion des cellules saines. Une des solutions
- 15 pour limiter les effets indésirables d'une chimiothérapie peut donc consister en l'utilisation de médicaments agissant sur des voies métaboliques ou des éléments constitutifs de ces voies, exprimés majoritairement dans les cellules cancéreuses, et qui ne seraient pas ou peu exprimés dans les cellules saines.
- 20 Les protéines kinase sont une famille d'enzyme qui catalysent la phosphorylation de groupes hydroxy de résidus spécifiques de protéines tels que des résidus tyrosine, sérine ou thréonine. De telles phosphorylations peuvent largement modifier la fonction des protéines ; ainsi, les protéines kinases jouent un rôle important dans la régulation d'une grande variété de
- 25 processus cellulaires, incluant notamment le métabolisme, la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, la migration cellulaire ou la survie cellulaire. Parmi les différentes fonctions cellulaires dans lesquelles l'activité d'une protéine kinase est impliquée, certains processus représentent des cibles attractives pour traiter les maladies cancéreuses ainsi que d'autres
- 30 maladies.

Ainsi, un des objets de la présente invention est de proposer des compositions ayant une activité anticancéreuse, en agissant en particulier

vis-à-vis de kinases. Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, Aurora 2 et Tie2 sont préférées.

De nombreuses protéines impliquées dans la ségrégation des chromosomes et l'assemblage du fuseau ont été identifiées dans la levure et la drosophile. La désorganisation de ces protéines conduit à la non-ségrégation des chromosomes et à des fuseaux monopolaires ou désorganisés. Parmi ces protéines, certaines kinases, dont **Aurora** et Ipl1, provenant respectivement de drosophile et de *S. cerevisiae*, sont nécessaires pour la ségrégation des chromosomes et la séparation du centrosome. Un analogue humain de Ipl1 de levure a été récemment cloné et caractérisé par différents laboratoires. Cette kinase, nommée aurora2, STK15 ou BTAK appartient à la famille des kinases à sérine/thréonine. Bischoff et al. ont montré que Aurora2 est oncogène, et est amplifié dans les cancers colorectaux humains (EMBO J, 1998, 17, 3052-3065). Cela a également été exemplifié dans des cancers impliquant des tumeurs épithéliales telles que le cancer du sein.

Parmi les autres kinases sur lesquelles le produits de l'invention peuvent agir on peut citer FAK, KDR, Src, Tie2 et les kinases cyclines dépendant

FAK est une tyrosine kinase cytoplasmique jouant un rôle important dans la transduction du signal transmis par les intégrines, famille de récepteurs hétérodimériques de l'adhésion cellulaire. FAK et les intégrines sont colocalisés dans des structures périmembranaires appelées plaques d'adhérence. Il a été montré dans de nombreux types cellulaires que l'activation de FAK ainsi que sa phosphorylation sur des résidus tyrosine et en particulier son autophosphorylation sur la tyrosine 397 étaient dépendantes de la liaison des intégrines à leurs ligands extracellulaires et donc induites lors de l'adhésion cellulaire [Kornberg L, et al. J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442. (1992)]. L'autophosphorylation sur la tyrosine 397 de FAK représente un site de liaison pour une autre tyrosine kinase, Src, via son domaine SH2 [Schaller et al. Mol. Cell. Biol. 14 :1680-1688. 1994; Xing et al. Mol. Cell. Biol. 5 :413-421. 1994]. Src peut alors phosphoryler FAK sur la tyrosine 925, recrutant ainsi la protéine adaptatrice Grb2 et induisant dans certaines cellules l'activation de la voie ras et MAP Kinase impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire [Schlaepfer et al. Nature; 372:786-791.

1994; Schlaepfer *et al.* Prog. Biophys. Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer and Hunter, J. Biol. Chem. 272:13189-13195. 1997]. L'activation de FAK peut aussi induire la voie de signalisation jun NH2-terminal kinase (JNK) et résulter dans la progression des cellules vers la phase G1 du cycle cellulaire [Oktay *et al.*, J. Cell. Biol. 145 :1461-1469. 1999]. Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3-kinase) se lie aussi à FAK sur la tyrosine 397 et cette interaction pourrait être nécessaire à l'activation de PI3-kinase [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152. 1994; Ling *et al.* J. Cell. Biochem. 73 :533-544. 1999]. Le complexe FAK/Src phosphoryle différents substrats comme la paxilline et p130CAS dans les fibroblastes [Vuori *et al.* Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613. 1996].

Les résultats de nombreuses études soutiennent l'hypothèse que les inhibiteurs de FAK pourraient être utiles dans le traitement du cancer. Des études ont suggéré que FAK puisse jouer un rôle important dans la prolifération et/ou la survie cellulaire *in vitro*. Par exemple, dans les cellules CHO, certains auteurs ont démontré que la surexpression de p125FAK conduit à une accélération de la transition G1 à S, suggérant que p125FAK favorise la prolifération cellulaire [Zhao J.-H *et al.* J. Cell Biol. 143:1997-2008. 1998]. D'autres auteurs ont montré que des cellules tumorales traitées avec des oligonucléotides anti-sens de FAK perdent leur adhésion et entrent en apoptose (Xu *et al.*, Cell Growth Differ. 4:413-418. 1996). Il a également été démontré que FAK promeut la migration des cellules *in vitro*. Ainsi, des fibroblastes déficients pour l'expression de FAK (souris « knockout » pour FAK) présentent une morphologie arrondie, des déficiences de migration cellulaire en réponse à des signaux chimiotactiques et ces défauts sont supprimés par une réexpression de FAK [DJ. Sieg *et al.*, J. Cell Science. 112:2677-91. 1999]. La surexpression du domaine C-terminal de FAK (FRNK) bloque l'étirement des cellules adhérentes et réduit la migration cellulaire *in vitro* [Richardson A. and Parsons J.T. Nature. 380:538-540. 1996]. La surexpression de FAK dans des cellules CHO, COS ou dans des cellules d'astrocytome humain favorise la migration des cellules. L'implication de FAK dans la promotion de la prolifération et de la migration des cellules dans de nombreux types cellulaires *in vitro*, suggère le rôle potentiel de FAK dans les processus néoplasiques. Une étude récente a effectivement démontré l'augmentation de la prolifération des cellules tumorales *in vivo*

après induction de l'expression de FAK dans des cellules d'astrocytome humain [Cary L.A. *et al.* J. Cell Sci. 109:1787-94. 1996; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. De plus, des études immunohistochimiques de biopsies humaines ont démontré que FAK était surexprimé dans les cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde, du colon, du mélanome, du cerveau et du poumon, le niveau d'expression de FAK étant directement corrélé aux tumeurs présentant le phénotype le plus agressif [Weiner TM, *et al.* Lancet. 342(8878):1024-1025. 1993 ; Owens *et al.* Cancer Research. 55:2752-2755. 1995; Maung K. *et al.* Oncogene. 18:6824-6828. 1999; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

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

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

Il a été constaté que la kinase **Src**, impliquée dans de nombreuses cascades de signalisation, est souvent activée ou surexprimée dans de nombreux types de cancer tels que le cancer du colon ou du sein (Moasser MM *et al.* *Cancer Res.* 1999. 59 :6245-6152 ; Wiener *et al.* *Clin. Cancer Res.* 1999. 5 :2164-2170). De plus Src semble jouer un rôle prépondérant dans le développement

de métastases osseuses, de par son implication dans le développement du tissu osseux (Soriano P. *et al.* Cell 1991. 64 :693-702 ; Nakagawa et al, Int. J. Cancer 2000. 88 :384-391).

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

La progression du cycle cellulaire est souvent gérée par des kinases cycline dépendantes (**CDK**) qui sont activées par une balance dans la famille des cyclines, activation qui se termine par la phosphorylation de substrats et finalement par la division cellulaire. En plus les inhibiteurs endogènes des

CDK qui sont activés (famille des INK4 et des KIP/CIP) régulent de façon négative l'activité des CDK. La croissance des cellules normales est due à une balance entre les activateurs des CDK (les cyclines) et les inhibiteurs endogènes des CDK. Dans plusieurs types de cancers, l'expression anormale ou l'activité de plusieurs composants du cycle cellulaire a été décrite.

La cycline E active la kinase Cdk2 qui agit ensuite pour phosphoryler pRb résultant en un engagement dans la division cellulaire irréversible et une transition vers la phase S (PL Toogood, Medicinal Research Reviews (2001), 21(6) ; 487-498), il est également possible selon ces auteurs que les kinases CDK2 et CDK3 soient nécessaires pour la progression dans la phase G1 et l'entrée en phase S. Lors de la formation de complexe avec la cycline E, elles maintiennent l'hyperphosphorylation de pRb pour aider la progression de la phase G1 en phase S. Dans les complexes avec la Cycline A, CDK2 joue un rôle dans l'inactivation de E2F et est nécessaire pour la réalisation de la phase S (TD. Davies et al. (2001) Structure 9, 389-3).

Le complexe CDK1/cycline B régule la progression du cycle cellulaire entre la phase G2 et la phase M. La régulation négative du complexe CDK/Cycline B empêche les cellules normales d'entrer en phase S avant que la phase G2 ait été correctement et complètement réalisée. (K.K. Roy and E.A. Sausville Current Pharmaceutical Design, 2001, 7, 1669-1687).

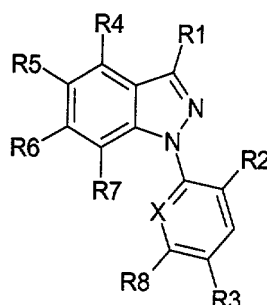
Un niveau de régulation de l'activité des CDK existe. Les activateurs de cycline dépendantes kinases (CAK) ont une action positive de régulation des CDK. CAK phosphoryle les CDK sur le résidu thréonine pour rendre l'enzyme cible totalement active.

La présence de défauts dans les molécules intervenant sur le cycle cellulaire entraîne l'activation des CDK et la progression du cycle, il est normal de vouloir inhiber l'activité des enzymes CDK pour bloquer la croissance cellulaire des cellules cancéreuses.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés organophosphorés des indazoles Elle concerne ainsi l'utilisation des dérivés organophosphorés des indazoles en position 5 comme agents d'inhibition des kinases et plus particulièrement comme agent anticancéreux. Parmi ceux ci elle concerne

préférentiellement les 5-phosphono et les 5-phosphino indazoles. Elle concerne également l'utilisation desdits dérivés pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'homme.

- 5 Parmi l'art antérieur connu à ce jour décrivant des 5-phospho indazoles on peut citer la demande de brevet publiée sous le numéro WO93/18008 qui décrit des dérivés de formule générale suivante :



où

X = N, CR₁₄ (R₁₄ = H, alkyl...)

- 10 R₁ = H ou halogène,

R₂ = H, NO₂, halogène, alkyle...

R₃ = H, halogène, haloalkyle, haloalkoxy, CN, NH₂...

R₄-R₆ = H, NO₂, halo, alkyle, ..., alkylsulfonamido,..., P(=L)(Q)(M)

où L = O, S;

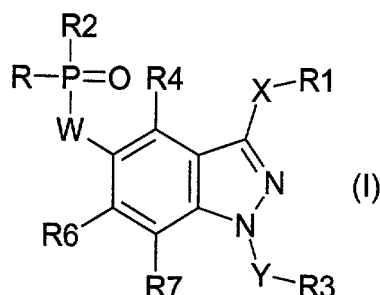
- 15 M, Q = alkoxy, alkyl, (alkyl)_namino, OH, H, alkenyloxy, (alkenyl)_namino, alkynyloxy, (alkynyl)_namino;

R₇ = H, halo, alkyl, NO₂;

R₈ = H, halogène.

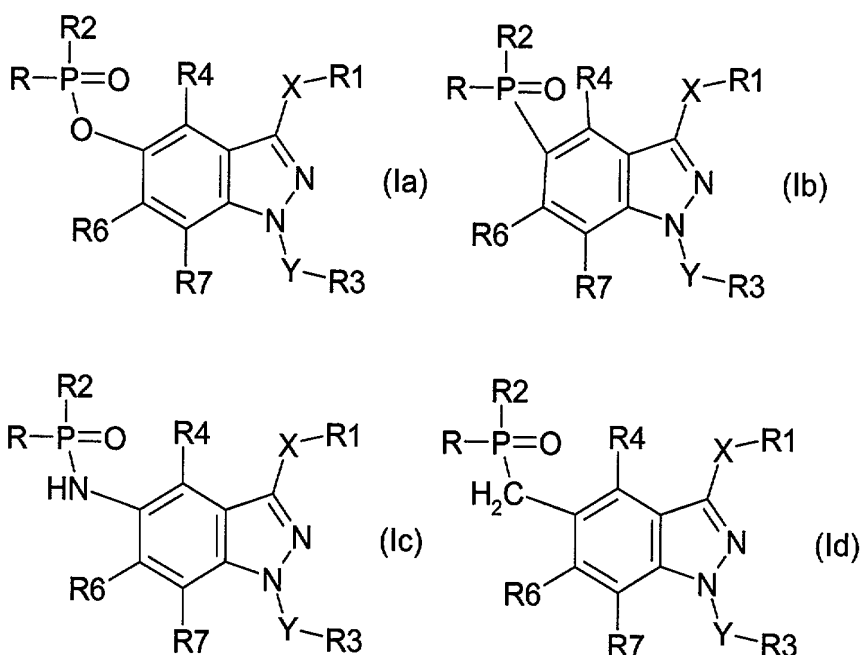
- 20 Dans la mesure où R₁ est limité à l'hydrogène ou à un halogène cette demande n'antécédente pas les composés de la présente invention, d'autre part les composés revendiqués dans cette demande ont une application en agronomie alors que les composés de notre invention ont une application pharmaceutique.

Les composés selon l'invention répondent à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle

- W représente un groupe choisi parmi une liaison covalente, CH₂, O ou NH
- 5 - X représente une liaison covalente, un groupe -C=O-NR_a-, NR_a-C=O, -(CH₂)_n-, -CH=CH-, -C≡C-, -NR_a-, S, O, -SO₂-, -SO-, -CO-, -COO où R_a représente H or un groupe alkyle (C₁-C₄) qui peut éventuellement former un cycle avec R₁
- 10 - R₁ représente H (sauf quand X =SO₂ ou SO ou une liaison covalente), alkyle, cycloalkyle, aryle, heteroaryle; R₁ peut être éventuellement substitué
- 15 - R et R₂, identiques ou différents représentent H ou un groupe choisi parmi les radicaux alkyle, cycloalkyle, aryle, heteroaryle, hydroxy, alkoxy and aryloxy, NR_aR₁, R et R₂ sont éventuellement substitués
- 20 - Y représente une liaison covalente ou un radical choisi parmi les radicaux: -C=O-NR_a-, -C=O-O-, -C=O-, -(CH₂)_n-, SO₂, où R_a représente H ou un groupe choisi parmi les motifs alkyle (C₁-C₄) qui peuvent éventuellement former un cycle avec R₃
- 25 - R₃ représente H (sauf quand Y=C=O-O-, SO₂) ou un groupe alkyle, cycloalkyle, aryle, heteroaryle; R₃ peut éventuellement être substitué
- R₄, R₆ and R₇ identiques ou différents peuvent être indépendamment choisis parmi : H, les halogènes, les groupes alkyles (C₁-C₄), alkoxy (C₁-C₄), cyano, -N(R_b)R_c-, -C=O-N(R_b)R_c-, -N(R_b)-CO-R_c où R_b and R_c sont choisis parmi H, alkyl (C₁-C₄) ou cycloalkyl (C₃-C₆).
- On peut représenter les composés de formule générale (I) en quatre sous formules (Ia) à (Id)



On préfère parmi les quatre sous formules ci-dessus (Ia) à (Id) les composés répondant à la sous formule (Ia).

- 5 On entend au sens de la présente invention par radicaux aryle et hétéroaryle les radicaux monocycliques comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S ou les radicaux fusionnés à un autre cycle comportant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un à trois hétéroatomes choisis parmi O, N et S. De préférence parmi les radicaux aryles ou
- 10 hétéroaryles on peut citer les groupes phényle, pyridyle, pyrimidine, triazine, pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, furyle, thiényle, indolyle, azaindazolyle, isobenzofuranyle, isobenzothiényle, benzoxazolyle, benzothiazolyle, arylvinylène, arylamido, arylcarboxamide, aralkylamine, quinoleyle, isoquinoleyle, cinnolyle, quinazolyle, naphtyridyle, triazolyle ou tétrazolyle. On
- 15 préfère choisir parmi les groupes aryle les groupes phényle, pyrrolyle, indolyle éventuellement substitué et arylvinylène.

On préfère encore choisir parmi les composés de formule (I) ceux pour lesquels X représente une liaison covalente et ceux pour lesquels R1 représente un radical hétérocyclique notamment indolyle.

- 20 On préfère aussi choisir parmi les composés de formule générale (I) ceux pour lesquels R2 représente un radical alkyle en C1-C4.

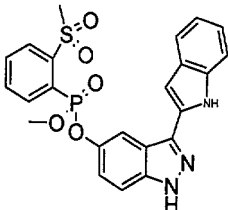
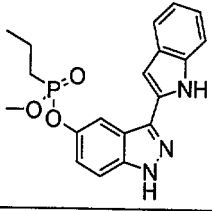
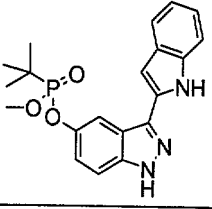
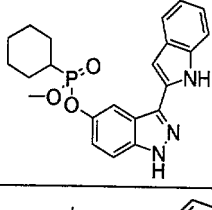
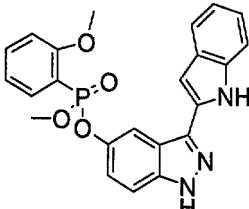
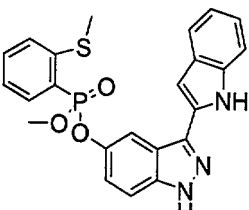
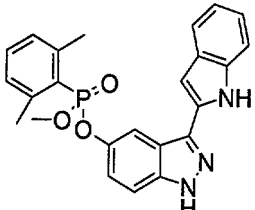
On préfère tout particulièrement parmi les composés de formule (I) ceux pour lesquels Y-R3 représente l'hydrogène.

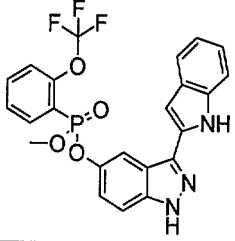
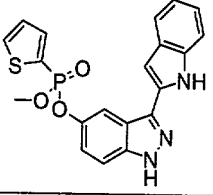
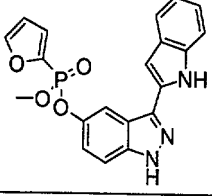
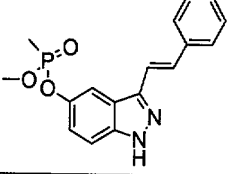
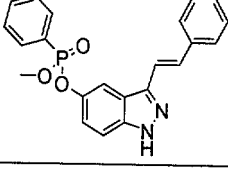
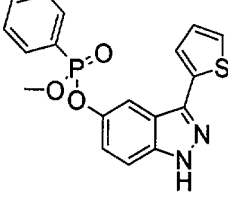
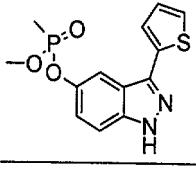
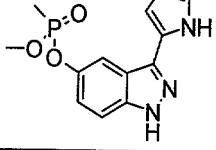
On peut citer parmi les composés répondant à la formule (I) les composés suivants :

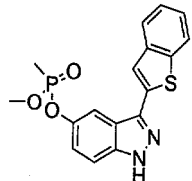
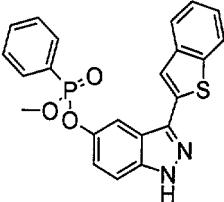
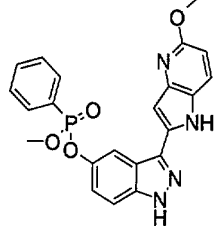
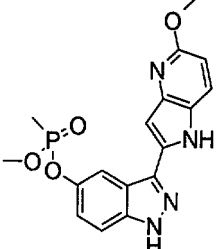
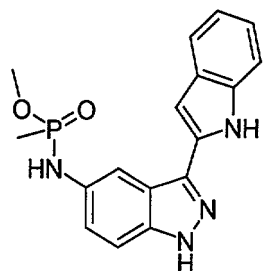
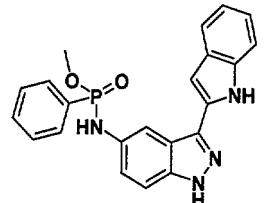
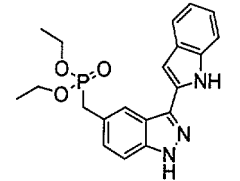
- 5 1) Methyl-phosphonic acid methyl ester 3-[5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-indazol-5-yl ester
- 2) Methyl-phosphonic acid methyl ester 3-{5-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-1H-indol-2-yl}-1H-indazol-5-yl ester
- 3) Phenyl-phosphonic acid methyl ester 3-thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl ester
- 10 4) (2-Methanesulfonyl-phenyl)-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 5) Propyl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 6) tert-Butyl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 15 7) Cyclohexyl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 8) (2-Methoxy-phenyl)-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 9) (2-Methylsulfonyl-phenyl)-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 20 10) (2,6-Dimethyl-phenyl)-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 11) (2-Trifluoromethoxy-phenyl)-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 25 12) Thiophen-2-yl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 13) Furan-2-yl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 14) Methyl-phosphonic acid methyl ester 3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl ester
- 30 15) Phenyl-phosphonic acid methyl ester 3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl ester
- 16) Phenyl-phosphonic acid methyl ester 3-thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl ester
- 17) Methyl-phosphonic acid methyl ester 3-thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl ester
- 18) Methyl-phosphonic acid methyl ester 3-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester
- 35 ester

- 19) Methyl-phosphonic acid 3-benzo[b]thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 20) Phenyl-phosphonic acid 3-benzo[b]thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 5 21) Phenyl-phosphonic acid 3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 22) Methyl-phosphonic acid 3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester
- 23) Methyl-phosphonic acid N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl] amide methyl ester
- 10 24) Phenyl-phosphonic acid N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl] amide methyl ester
- 25) [3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-ylmethyl]-phosphonic acid diethyl ester

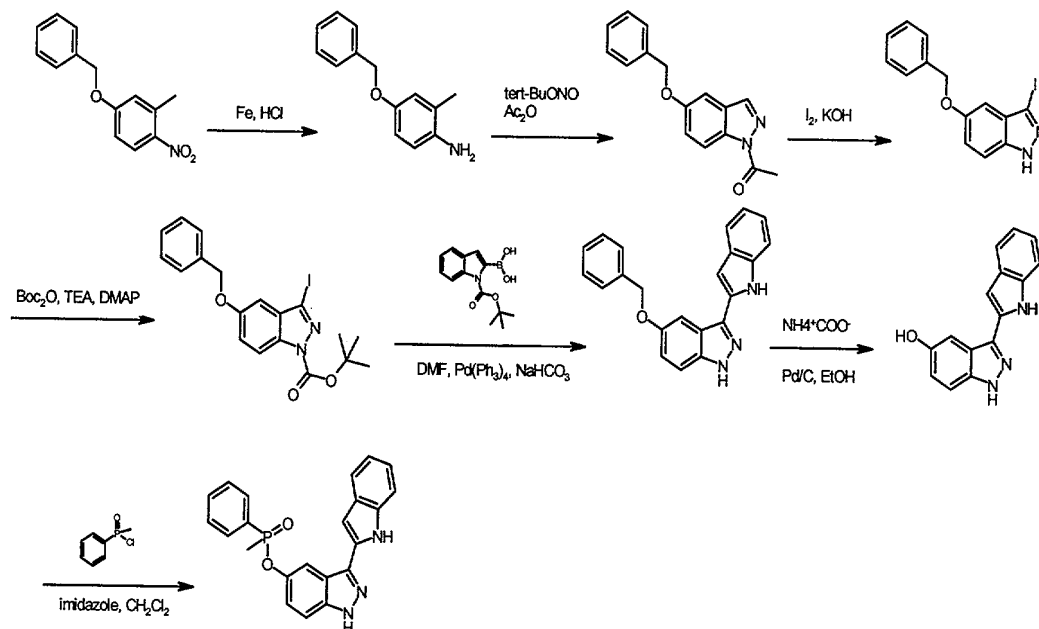
produit	structure
1	
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

11	
12	
13	
15	
15	
16	
17	
18	

19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

Un des procédés de préparation des composés selon l'invention peut être schématisé de la façon suivante :



- 5 Les composés selon l'invention sont utilisables en thérapie humaine et plus particulièrement dans le traitement du cancer, plus particulièrement des cancers sensibles aux inhibiteurs d'Aurora-2 et à Tie2.

La présente invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

10 Analyses LC/MS

Les analyses LC/MS ont été réalisées sur un appareil Micromass modèle LCT relié à un appareil HP 1100. L'abondance des produits a été mesurée à l'aide d'un détecteur à barrette de diodes HP G1315A sur une gamme d'onde de 200-600 nm et un détecteur à dispersion de lumière Sedex 65.

- 15 L'acquisition des spectres de masses Mass spectra a été réalisée sur une gamme de 180 à 800. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel Micromass MassLynx. La séparation a été effectuée sur une colonne Hypersil BDS C18, 3 μ m (50 x 4.6 mm), en éluant par un gradient linéaire de 5 à 90 % d'acétonitrile contenant 0,05 % (v/v) d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau
- 20 contenant 0,05 % (v/v) TFA en 3,5 mn à un débit de 1 mL/mn. Le temps total d'analyse, incluant la période de rééquilibrage de la colonne, est de 7 mn.

Purification par LC/MS préparative:

Les produits ont été purifiés par LC/MS en utilisant un système Waters FractionsLynx composé d'une pompe à gradient Waters modèle 600, d'une pompe de régénération Waters modèle 515, d'une pompe de dilution Waters Reagent Manager, d'un auto-injecteur Waters modèle 2700, de deux vannes Rheodyne modèle LabPro, d'un détecteur à barrette de diodes Waters modèle 996, d'un spectromètre de masse Waters modèle ZMD et d'un collecteur de fractions Gilson modèle 204. Le système est contrôlé par du logiciel Waters FractionLynx. La séparation a été effectuée alternativement sur deux colonnes Waters Symmetry (C₁₈, 5 µM, 19x50 mm, référence catalogue 186000210), une colonne étant en cours de régénération par un mélange eau/acétonitrile 95/5 (v/v) contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique, pendant que l'autre colonne était en cours de séparation. L'élution des colonnes a été effectuée en utilisant un gradient linéaire de 5 à 95 % d'acétonitrile contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique dans l'eau contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique, à un débit de 10 mL/mn. A la sortie de la colonne de séparation, un millièrme de l'effluent est séparé par un LC Packing Accurate, dilué à l'alcool méthylique à un débit de 0,5 mL/mn et envoyé vers les détecteurs, à raison de 75 % vers le détecteur à barrette de diodes, et les 25 % restants vers le spectromètre de masse. Le reste de l'effluent (999/1000) est envoyé vers le collecteur de fractions où le flux est éliminé tant que la masse du produit attendu n'est pas détectée par le logiciel FractionLynx. Les formules moléculaires des produits attendus sont fournies au logiciel FractionLynx qui déclenche la collecte du produit quand le signal de masse détecté correspond à l'ion $[M+H]^+$ et/ou au $[M+Na]^+$. Dans certains cas, dépendant des résultats de LC/MS analytique, quand un ion intense correspondant à $[M+2H]^{++}$ a été détecté, la valeur correspondant à la moitié de la masse moléculaire calculée (MW/2) est aussi fournie au logiciel FractionLynx. Dans ces conditions, la collecte est aussi déclenchée quand le signal de masse de l'ion $[M+2H]^{++}$ et/ou $[M+Na+H]^{++}$ sont détectés. Les produits ont été collectés en tube de verre tarés. Après collecte, les solvants ont été évaporés, dans un évaporateur centrifuge Savant AES 2000 ou Genevac HT8 et les masses de produits ont été déterminées par pesée des tubes après évaporation des solvants.

Purification par chromatographie flash : les produits bruts sont purifiés par chromatographie flash sur silice de granulométrie 15-35 μm sous une pression d'argon de 0.5 bar. Les fractions correspondant au produit attendu sont rassemblées et concentrées sous pression réduite à l'évaporateur rotatif.

- 5 L'intermédiaire A 5-Benzyloxy-3-iodo-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester a été préparé en 4 étapes, selon le schéma 1.

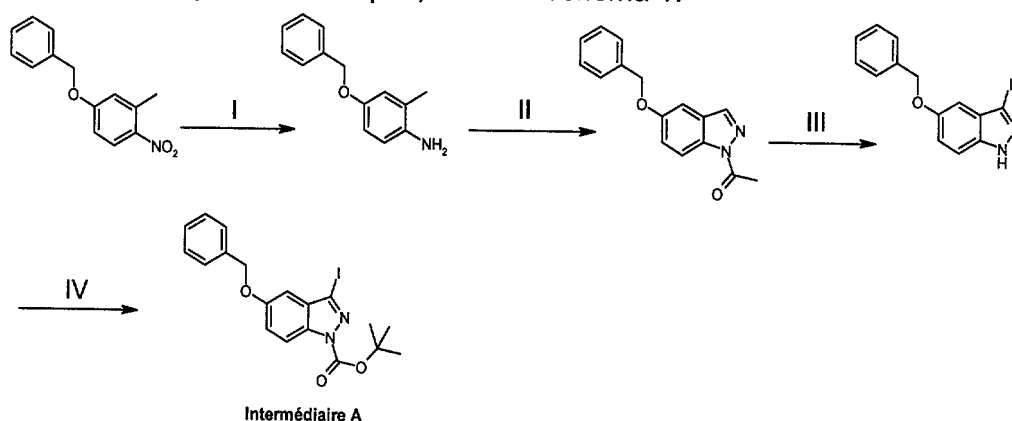


Schéma 1

Etape I : préparation de 4-Benzyloxy-2-méthyl-phenylamine

- 10 Une solution de 190 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 300 ml d'éthanol est additionnée goutte à goutte sur un mélange de 50 g de 4-Benzyloxy-2-méthyl-1-nitro-benzène et de 46 g de zinc. La solution est refroidie aux alentours de 45°C par un bain de glace tout au long de la coulée. Le milieu est agité pendant 3 heures à température ambiante. Le pH
- 15 de la solution est ajusté autour de pH 8 par ajout de 500 ml d'une solution saturée de carbonate de potassium. Le précipité est filtré et lavé par 5 x 500 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et lavées par 2 x 1 litre d'eau distillée, puis par 1 litre d'une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, le solvant est évaporé
- 20 sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (silice 35-70 μm), éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 80 : 20 ; 75 : 25 ; 70 : 30. 30.81 g de 4-Benzyloxy-2-méthyl-phenylamine sont isolés.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,04 (s : 3H) ; 4,40 (s large : 2H) ; 4,95 (s : 2H) ; 6,55 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 6,61 (dd, $J = 8,5$ et 2,5 Hz : 1H) ; 6,68 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,55 (mt : 5H).

Etape II : préparation de 1-(5-Benzyloxy-indazol-1-yl)-ethanone

- 5 10.5 ml d'anhydride acétique sont coulés sur une solution de 7.14 g 4-Benzyloxy-2-methyl-phenylamine dans 26 ml de toluène. Le milieu est chauffé autour de 90°C et 9.28 ml de tert-butyl nitrite sont coulés goutte à goutte sur la solution. Le milieu réactionnel est chauffé aux alentours de 90°C pendant deux heures. Le brut réactionnel est concentré à sec à l'évaporateur rotatif. Le solide est repris dans l'acétate d'éthyle puis filtré, il est rincé à l'éther isopropylique. 3.41 g de 1-(5-Benzyloxy-indazol-1-yl)-ethanone sont recueillis.

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,72 (s : 3H) ; 5,21 (s large : 2H) ; 7,34 (dd, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,50 (mt : 3H) ; 7,47 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; 7,51 (dd large, $J = 7,5$ et 1,5 Hz : 2H) ; 8,23 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,39 (d, $J = 1$ Hz : 1H).

Etape III : procédure A préparation de 5-Benzyloxy-3-iodo-1H-indazole

- A une solution de 28.24 g de 1-(5-Benzyloxy-indazol-1-yl)-ethanone dans 620 ml de diméthylformamide sont ajoutés 68.84 g d'iode puis 23 g d'hydroxyde de potassium. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant environ 3 heures. 23 g d'hydroxyde de potassium sont ajoutés et le milieu est agité à température ambiante pendant 48 heures. Le milieu est traité par 600 ml d'une solution de thiosulfate de sodium (100 g de thiosulfate de sodium dans 250 ml d'eau distillée), 600 ml d'eau distillée et 1 litre d'acétate d'éthyle. Le milieu est agité quelques minutes puis décanté. La phase aqueuse est extraite par 4 x 600 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées par 1 litre d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est repris dans du dichlorométhane, le solide est filtré, rincé au dichlorométhane et à l'éther éthylique. 20.8 g de 5-Benzyloxy-3-iodo-1H-indazole sont recueillis.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 5,19 (s large : 2H) ; 6,90 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; 7,18 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,35 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,43 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 7,50 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,52 (d large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; de 13,00 à 13,70 (mf très étalé : 1H).

5 LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351.10$; temps de rétention : 3.97 minutes.

Etape IV : procédure B Préparation de 5-Benzyloxy-3-iodo-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

A une solution de 19.54 g 5-Benzyloxy-3-iodo-1H-indazole, 36.50 g de di-tert-butyl dicarbonate, 23.30 ml de triéthylamine dans 550 ml de dichlorométhane sont ajoutés 1.70 g de 4-diméthylaminopyridine. Un fort dégagement gazeux est observé. La solution est agitée une nuit à température ambiante. La phase organique est lavée par 2 x 500 ml d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le solide brut est repris dans l'acétonitrile. Le solide est filtré, rincé à l'acétonitrile et à l'éther éthylique. 19.43 g de 5-Benzyloxy-3-iodo-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester sont recueillis. Le filtrat est purifié par chromatographie flash (silice 70-200 μm), éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 3/97. 3.05 g de 5-Benzyloxy-3-iodo-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester sont recueillis.

20 LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451.08$; temps de rétention : 4.91 minutes.

L'intermédiaire B 5-Benzyloxy-3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazole a été préparé en deux étapes à partir de l'intermédiaire A selon le schéma 2 :

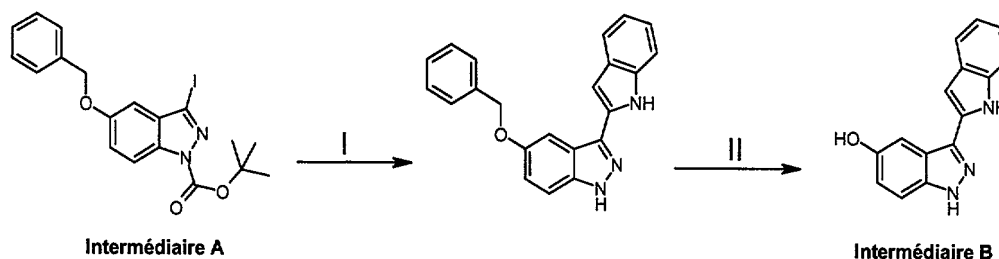


Schéma 2

25 Procédure C

Etape Ia : Préparation de 2-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-1,3,2,4-dioxadiboretan-2-yl]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester selon

la procédure décrite dans l'article de E. Vasquez, *J. Org. Chem.*, **67**, 7551-7552 (2002).

A une solution de 13 g de N-Boc indole dans 50 ml de THF anhydre sont additionnés goutte à goutte 21 ml de triisopropylborate. Le milieu réactionnel est refroidi aux alentours de 5°C. 50 ml d'une solution de LDA 1.5M dans le THF sont additionnés goutte à goutte de façon à maintenir la température du milieu autour de 5°C. La solution est agitée pendant 90 minutes à cette température puis le milieu est traité par 40 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N. La suspension est filtrée et le solide est lavé par 2 x 40 ml de THF. Le filtrat est décanté. La phase aqueuse est extraite par 80 ml d'acétate d'éthyle puis les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. 19 g de 2-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-1,3,2,4-dioxadiboretan-2-yl]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester sont obtenus sous forme d'huile orange.

LC/MS : [M+H]⁺=487.19 ; temps de rétention : 3.30 minutes.

Etape Ib : Une suspension de 3.23 g de 5-Benzyloxy-3-iodo-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 7.31 g de 2-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-1,3,2,4-dioxadiboretan-2-yl]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 2.07 g de palladium tetrakis(triphenylphosphine) et 11 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium est chauffée au reflux pendant environ deux heures puis une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est filtré sur papier, puis le filtrat est dilué avec 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 200 ml d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite par 2 x 150 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le solvant est évaporé sous vide à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur silice 70-200 µm, éluant : gradient de cyclohexane/acétate d'éthyle 95 : 5 à 70 : 30. 1.97 g de 5-Benzyloxy-3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazole.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 5,28 (s large : 2H) ; 7,03 (t dédoublé, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,12 (t dédoublé, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,12 (s large : 1H) ; 7,19 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,36 (t

large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 7,44 (t large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 2\text{H}$) ; 7,47 (d large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 7,54 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 7,58 (d large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 2\text{H}$) ; 7,62 (d large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 7,65 (d, $J = 2,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 11,50 (mf : 1H) ; de 12,90 à 13,40 (mf très étalé : 1H).

5 LC/MS : $[M+H]^+ = 340.24$; temps de rétention : 4.23 minutes.

Etape II : procédure D préparation du 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-ol

Une solution de 2.54 g de 3-(1H-indol-2-yl)-5-phenoxy-1H-indazole, de 2.83 g de formiate d'ammonium et 2.54 g de palladium à 10% sur charbon dans 150 ml d'éthanol est chauffée au reflux pendant une heure. Le catalyseur est filtré
10 sur papier et rincé à l'éthanol. Le filtrat est concentré à sec. 1.74 g de 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-ol sont obtenus.

RMN spectre 17356V P-31395-121-1

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO} \text{ d}_6$, δ en ppm) : 6,90 (d, $J = 1,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; de 6,95 à 7,05 (mt : 1H) ; 7,01 (dd, $J = 9$ et $2,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 7,10 (t
15 dédoublé, $J = 7,5$ et $1,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 7,39 (d, $J = 2,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; de 7,40 à 7,50 (mt : 2H) ; 7,60 (d large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 9,26 (s large : 1H) ; 11,48 (s large : 1H) ; 13,05 (s large : 1H).

LC/MS analytique : $[M+H]^+ = 250.22$; temps de rétention : 3.16 minutes.

Le composé 5-benzyloxy-3((E)-styryl)-1H-indazole est préparé selon la
20 procédure C étape Ib à partir de 300 mg de 5-Benzyloxy-3-iodo-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester, de 197 mg d'acide boronique E-phenylethenyle, 192 mg de palladium tetrakis(triphenylphosphine) en suspension dans 12 ml de diméthylformamide et 0.61 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le brut réactionnel est traité comme décrit
25 précédemment et 150 mg de 5-benzyloxy-3((E)-styryl)-1H-indazole sont recueillis.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO} \text{ d}_6$, δ en ppm) : 5,24 (s large : 2H) ; 7,14 (dd, $J = 9$ et $2 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 7,30 (t large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 5H) ; 7,38 (d, $J = 16,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 7,49 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 7,56 (d, $J = 16,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 7,56 (d large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 2\text{H}$) ; 7,68 (d, $J = 2 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 7,73
30 (d large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 2\text{H}$) ; de 12,50 à 13,50 (mf très étalé : 1H).

IR (KBr) : 3178 ; 3153 ; 2924 ; 1587 ; 1497 ; 1228 ; 1075 ; 957 ; 947 ; 812 ; 787 ; 758 et 691 cm^{-1}

LC/MS analytique : : $[M+H]^+ = 327.24$; temps de rétention : 4.74 minutes.

Préparation du 3-styryl-1H-indazol-5-ol : une solution de 652 mg de 5-benzyloxy-3((E)-styryl)-1H-indazole dans 60 ml d'acétonitrile est agitée sous argon. 1.13 ml de iodotriméthylsilane sont additionnés goutte à goutte sous atmosphère inerte. La suspension est agitée à environ 50°C pendant 3 heures puis à température ambiante pendant la nuit. Le milieu est chauffé autour de 50°C puis 1.2 ml de iodotriméthylsilane sont ajoutés. Après 3 heures d'agitation 0.8 ml de iodotriméthylsilane sont ajoutés. Après environ 4 heures d'agitation, le milieu est traité par 10 ml de méthanol et agité à température ambiante pendant une quinzaine de minutes. La suspension est filtrée sur filtre papier et le filtrat est concentré sous vide à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est repris dans 50 ml d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée par 2 x 50 ml d'une solution de thiosulfate de sodium, 2 x 50 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur silice (cartouche Varian 20 g) éluant : gradient acétate d'éthyle / cyclohexane 5 : 95 à 35 : 65. 265.4 mg de 3-styryl-1H-indazol-5-ol.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 7,08 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 4H) ; 7,31 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,38 (d, $J = 17$ Hz : 1H) ; 7,49 (d, $J = 17$ Hz : 1H) ; 7,69 (d large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 9,20 (s : 1H) ; 12,41 (mf : 1H).

IR (KBr) : 3397 ; 3261 ; 3058 ; 2923 ; 1629 ; 1490 ; 1222 ; 1071 ; 952 ; 846 ; 804 ; 787 ; 760 ; 742 ; 691 ; 564 cm^{-1}

LC/MS analytique : $[M+H]^+ = 237.27$; temps de rétention : 3.16 minutes.

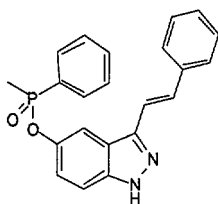
Procédure E : Préparation des esters de p-nitrophénols selon DS Tawfik, *Synthesis*, 968-972 (1993) ; S Gobec, *Tetrahedron lett.*, **43**, 167-170 (2002).

Le Methyl-phenyl-phosphinic acid 4-nitro-phenyl ester est préparé de la manière suivante : une suspension de 173 mg de NaH à 50 % dans l'huile dans 2 ml de tétrahydrofurane anhydre est agitée à température ambiante sous argon. Une solution de 500 mg de 4-nitrophénol dans 2 ml de tétrahydrofurane anhydre est additionnée goutte à goutte à température

- ambiante. Après environ 1 heure d'agitation à température ambiante, une solution de 630 mg de chlorure méthylphenylphosphinique dans 2 ml de tétrahydrofurane anhydre est additionnée goutte à goutte en une dizaine de minutes. Après 2 heures environ d'agitation le milieu réactionnel est dilué
- 5 avec 20 ml d'eau distillée et la phase aqueuse est extraite par 2 x 20 ml de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. 995 mg de Methyl-phenyl-phosphinic acid 4-nitro-phenyl ester sont obtenus avec une pureté de 50 %.
- 10 LC/MS analytique : $[M+H]^+ = 278.1$; temps de rétention : 3.16 minutes.

Phosphinates produit répondant à la formule (Ia)
--

Exemple 1 : Préparation de methyl-phenyl-phosphinic acid 3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl ester



- 15 Une solution de 20 mg de 3-styryl-1H-indazol-5-ol, 5.76 mg d'imidazole, de 20.7 mg de chlorure méthylphenylphosphinique dans 5 ml de dichlorométhane est agitée à température ambiante. Après environ une heure d'agitation 5.76 mg d'imidazole et 20.7 mg de chlorure
- 20 méthylphenylphosphinique sont ajoutés. La suspension est agitée à température ambiante pendant 18 heures environ. 10 mg d'imidazole et 70 mg de chlorure méthylphenylphosphinique sont ajoutés. Après 30 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est traité par 10 ml d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite par 2 x 10 ml de dichlorométhane. La
- 25 phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par LC/MS préparative. 9.1 mg de methyl-phenyl-phosphonic acid 3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl ester sont recueillis.

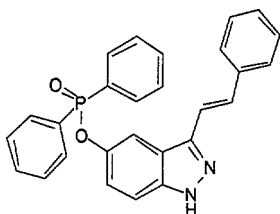
- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 1,93 (d, $J = 14,5$ Hz : 3H) ; 7,23 (ddd, $J = 9 - 2$ et 1 Hz : 1H) ; 7,31 (d, $J = 17$ Hz : 1H) ; 7,32 (t
- 30

large, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 1H) ; 7,43 (t large, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 2H) ; 7,50 (d, $J = 17 \text{ Hz}$: 1H) ; 7,50 (d, $J = 9 \text{ Hz}$: 1H) ; de 7,50 à 7,65 (mt : 3H) ; 7,70 (d large, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 2H) ; 7,82 (mt : 1H) ; 7,95 (ddd, $J = 12 - 7,5 \text{ et } 1,5 \text{ Hz}$: 2H) ; 13,21 (mf : 1H).

5 IR (KBr) : 3427 ; 3056 ; 2921 ; 1487 ; 143 ; 1211 ; 1183 ; 1124 ; 1070 ; 959 ; 911 ; 806 ; 783 ; 761 ; 745 ; 693 cm^{-1}

LC/MS analytique : $[M+H]^+ = 375,22$; temps de rétention : 3.45 minutes.

Exemple 2 : Préparation de Diphenyl-phosphinic acid 3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl ester



10

Une solution de 70 mg de 3-styryl-1H-indazol-5-ol, de 300 mg d'imidazole, de 273 μl de chlorure de diphenylphosphinyle dans 15 ml de dichlorométhane est agitée à température ambiante. Après environ 90 minutes d'agitation, le milieu est traité par 30 ml d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite par 2 x 30 ml de dichlorométhane puis les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut est repris par de l'acétate d'éthyle. Le solide est filtré sur verre fritté, et rincé à l'éther éthylique. Le filtrat est concentré sous pression réduite à l'évaporateur rotatif, et purifié par chromatographie flash sur silice 35-70 μm . Eluant : cyclohexane/acétate d'éthyle gradient de 80 : 20 à 70 : 30. 143 mg d'un solide jaune sont recueillis. Ce composé est purifié par LC/MS préparative. 47.3 mg de Diphenyl-phosphinic acid 3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl ester sont recueillis.

15

20

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 7,31 (d, $J = 17 \text{ Hz}$: 1H) ; 7,32 (t large, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 1H) ; 7,23 (dd large, $J = 9 \text{ et } 2 \text{ Hz}$: 1H) ; 7,44 (t large, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 2H) ; 7,50 (d, $J = 17 \text{ Hz}$: 1H) ; 7,50 (d, $J = 9 \text{ Hz}$: 1H) ; de 7,50 à 7,70 (mt : 6H) ; 7,70 (d large, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 2H) ; 7,97 (mt : 1H) ; 8,00 (ddd, $J = 12 - 8 \text{ et } 2 \text{ Hz}$: 4H) ; 13,24 (mf étalé : 1H).

25

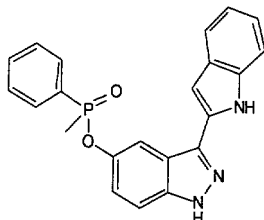
IR (KBr) : 3433 ; 3174 ; 3057 ; 1484 ; 1439 ; 1226 ; 1130 ; 1072 ; 962 ; 755 ;

30

734 ; 692 et 565 cm^{-1}

LC/MS analytique : $[M+H]^+ = 437.16$; temps de rétention : 3.89 minutes.

Exemple 3 : Préparation de methyl-phenylphosphinic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester

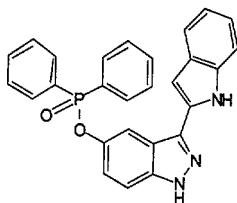


5 **Procédure F :**

Une solution de 497 mg de Methyl-phenyl-phosphinic acid 4-nitro-phenyl ester pur à 50 % dans 8 ml de dichlorométhane est agitée à température ambiante. Une suspension de 403 mg 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-ol et 268 μ l de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene dans 12 ml de dichlorométhane est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit puis évaporé à sec sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur cartouche de 50 g de silice 15-35 μ m. 300 mg de methyl-phenylphosphinic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester sont recueillis et recristallisés de l'acétate d'éthyle. 220 mg de methyl-phenylphosphinic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester sont isolés.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 1,95 (d, $J = 14,5$ Hz : 3H) ; 6,87 (s large : 1H) ; 7,04 (t dédoublé, $J = 7,5$ et 1 Hz : 1H) ; 7,13 (t dédoublé, $J = 7,5$ et 1 Hz : 1H) ; 7,26 (dd large, $J = 8,5$ et 2 Hz : 1H) ; 7,46 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; de 7,50 à 7,70 (mt : 5H) ; 7,81 (mt : 1H) ; 7,97 (ddd, $J = 12 - 8$ et 2 Hz : 2H) ; 11,57 (mf : 1H) ; de 13,00 à 13,70 (mf étalé : 1H).

Exemple 4 : Préparation de Diphenyl-phosphinic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester



Le 3-(1-tert-Butoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-5-hydroxy-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester est préparé selon la procédure D à partir de 800 mg de 5-Benzyloxy-3-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-2-yl)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 560 mg de formiate d'ammonium, 800 mg de palladium 10 % sur charbon dans 30 ml d'éthanol absolu. 700 mg de 3-(1-tert-Butoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-5-hydroxy-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester sont obtenus.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,20 (mf : 9H) ; 1,63 (s : 9H) ; 3,09 (dd large, $J = 16,5$ et 5 Hz : 1H) ; 3,79 (dd, $J = 16,5$ et 11 Hz : 1H) ; 5,79 (dd, $J = 11$ et 5 Hz : 1H) ; 6,62 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; de 6,95 à 7,10 (mt : 2H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,81 (mf : 1H) ; 7,91 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 9,57 (mf : 1H).

Préparation de 3-(1-tert-Butoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-5-(diphenyl-phosphinoyloxy)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

A une solution de 140 mg de 3-(1-tert-Butoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-5-hydroxy-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 15 ml de dichlorométhane, sont ajoutés 90 mg d'imidazole et 250 μl de chlorure de diphenylphosphinyle. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit. Après dilution avec 10 ml de dichlorométhane et 10 ml d'eau distillée, le milieu est décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut est repris dans un mélange dichlorométhane-méthanol, le solide est filtré. Après concentration sous pression réduite, le filtrat est purifié par chromatographie flash, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 8 : 2. 200 mg de 3-(1-tert-Butoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-5-(diphenyl-phosphinoyloxy)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester sont obtenus.

LC/MS analytique : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 652.14$; temps de rétention : 4.74 min

Préparation de Diphenyl-phosphinic acid 3-(2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester

Une solution de 200 mg de 3-(1-tert-Butoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-5-(diphenyl-phosphinoyloxy)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 4 ml de dioxane et 1 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4M dans le dioxane est agitée à température ambiante. Après 1 heure, on rajoute 1 ml

- d'une solution d'acide chlorhydrique 4M dans le dioxane. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. La suspension est filtrée sur verre fritté. Le solide est rincé à l'éther éthylique. Le solide est repris dans 200 ml de dichlorométhane et 8 ml d'une solution aqueuse
- 5 d'hydroxyde de sodium 2N. La solution est agitée quelques minutes puis décantée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. 114 mg de Diphenyl-phosphinic acid 3-(2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester
- LC/MS analytique : $[M+H]^+ = 452.20$; temps de rétention : 3.35 min
- 10 Préparation de diphenyl-phosphinic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester
- 170 mg de diphenyl-phosphinic acid 3-(2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester sont agités pendant 10 heures à 100°C dans le dimethylsulfoxyde. Le solvant est évaporé sous pression réduite à 30°C. Le brut réactionnel est
- 15 purifié par chromatographie flash sur silice (cartouche interchim de 8 g) éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 4 : 6, 2 : 8 acétate d'éthyle/méthanol 9 : 1. 23 mg de diphenyl-phosphinic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester sont obtenus.
- Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 6,90 (s large : 1H) ; 7,04 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,13 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,45 (mt : 2H) ; de 7,50 à 7,70 (mt : 8H) ; 7,99 (mt : 1H) ; 8,02 (dd large, $J = 12$ et 7,5 Hz : 4H) ; 11,57 (mf : 1H) ; de 13,00 à 13,70 (mf étalé : 1H).
- 20 LC/MS analytique : $[M+H]^+ = 450.19$; temps de rétention : 4.06 min
- L'intermédiaire C 3-[1-tert-Butoxycarbonyl-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-5-ydroxy-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester peut être
- 25 préparé en 5 étapes, selon le schéma 3.

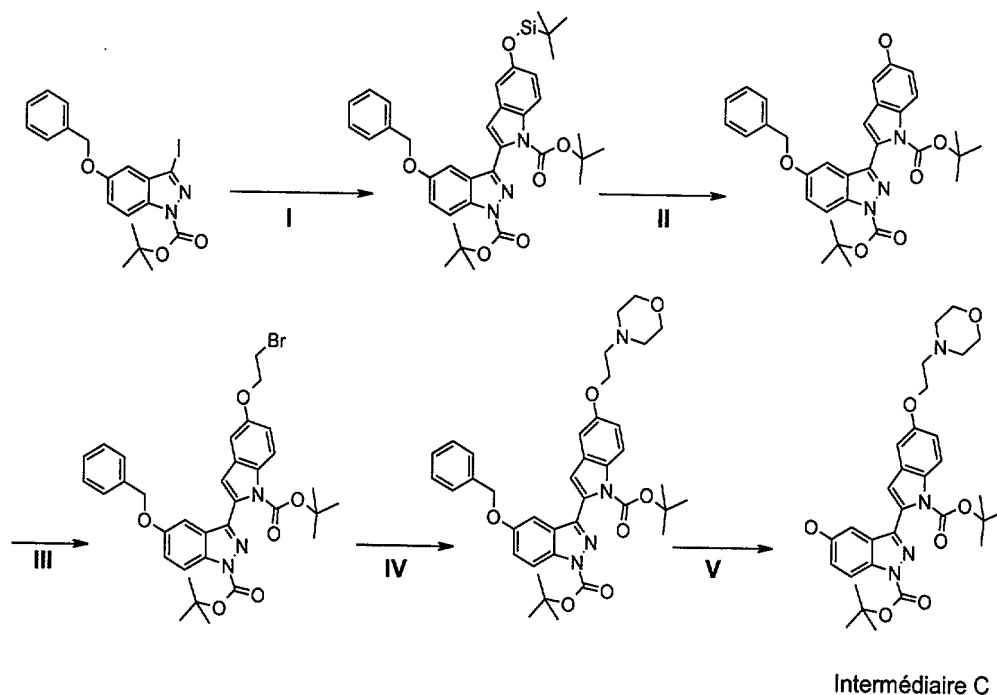


Schéma 3

Etape I : Procédure G

Préparation de 5-Benzyloxy-3-(1-tert-butoxycarbonyl-5-tert-butylsilanyloxy-1H-indol-2-yl)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

- 5 A une solution de 10 g de 5-Benzyloxy-3-iodo-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 156 ml de dioxanne sont ajoutés 13 g d'acide 1-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-5-indole-2-boronique, 28.9 g de carbonate de césium, 906.4 mg de dichlorure de palladium (II) [1,1'-bis(diphénylphosphino) ferrocene] en complexe avec du dichloromethane et 51 ml d'eau. Le milieu est agité et chauffé à 88°C pendant 45 minutes puis refroidi à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite décanté, la phase organique est évaporée sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est solubilisé par 250 ml de dichlorométhane, la solution obtenue est ensuite lavée par 3 fois 50 ml d'eau. Le pH des lavages aqueux passe de 11 à 7.
- 10 Après séchage de la phase organique, sur sulfate de magnésium, le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (silice 40-63 µm), éluant : cyclohexane/dichlorométhane 40 : 60, on isole 13.4 g de 5-Benzyloxy-3-(1-tert-butoxycarbonyl-5-tert-butylsilanyloxy-1H-indol-2-yl)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester.
- 15
- 20

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,26 (s : 6H) ; 1,02 (s : 9H) ; 1,17 (s : 9H) ; 1,67 (s : 9H) ; 5,16 (s large : 2H) ; 7,00 (dd, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H) ; 7,06 (s : 1H) ; 7,17 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 3H) ; 7,32 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; 7,38 (dd, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H) ; 7,47 (d large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 8,08 (d, $J = 9$ Hz : 2H).

Etape II : préparation de 5-Benzyloxy-3-(1-tert-butoxycarbonyl-5-hydroxy-1H-indol-2-yl)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

6.15 g de fluorure de tétrabutylammonium sont ajoutés à une solution de 13.4 g de 5-Benzyloxy-3-(1-tert-butoxycarbonyl-5-tert-butylsilanyloxy-1H-indol-2-yl)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 140 ml de tétrahydrofurane. Le milieu est agité 30 minutes à température ambiante. Le brut réactionnel est lavé par 3 fois 25 ml d'eau, la phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. On obtient 14.4 g de produit brut qui sont purifiés par chromatographie flash (silice 40-63 μm), éluant : dichlorométhane/méthanol 98 : 2.

On isole 8.54g de 5-Benzyloxy-3-(1-tert-butoxycarbonyl-5-hydroxy-1H-indol-2-yl)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556.35$; temps de rétention : 4.76 minutes.

Etape III : préparation de 5-Benzyloxy-3-[5-(2-bromo-ethoxy)-1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-2-yl]-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

Une suspension de 2.22 g de 5-Benzyloxy-3-(1-tert-butoxycarbonyl-5-hydroxy-1H-indol-2-yl)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester, de 3.90 g de carbonate de césium dans 22 ml de 1,2-dibromoéthane est chauffée à 80°C pendant 40 heures puis est refroidie à température ambiante et évaporée sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (silice 40-63 μm), éluant : dichlorométhane, on isole 2 g de 5-Benzyloxy-3-[5-(2-bromo-ethoxy)-1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-2-yl]-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,17 (s : 9H) ; 1,67 (s : 9H) ; 3,85 (t large, $J = 5,5$ Hz : 2H) ; 4,41 (t large, $J = 5,5$ Hz : 2H) ; 5,16 (s : 2H) ; 7,07 (s : 1H) ; 7,11 (dd, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H) ; 7,29 et 7,30 (2d,

J = 2,5 Hz : 2H en totalité) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 6H) ; 8.08 et 8,11 (2d, J = 9 Hz : 2H en totalité).

LC/MS : $[M+H]^+$ = 664.22 ; temps de rétention : 5.67 minutes.

5 Etape IV : Préparation de 5-Benzyloxy-3-[1-tert-butoxycarbonyl-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

10 Une suspension de 2.0 g de 5-Benzyloxy-3-[5-(2-bromo-ethoxy)-1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-2-yl]-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester et de 498 mg de iodure de potassium dans 90 ml d'acétonitrile est chauffée à 80°C pendant 7 heures. On ajoute ensuite 394 µl de morpholine, 150 mg de iodure de potassium et 1.24 g de carbonate de potassium et chauffée à 80°C pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante puis filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif, on obtient 1.90 g de 5-Benzyloxy-3-[1-tert-butoxycarbonyl-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

15 LC/MS : $[M+H]^+$ = 669.43 ; temps de rétention : 3.99 minutes.

Etape V : Préparation de 3-[1-tert-Butoxycarbonyl-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-5-hydroxy-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

20 Une solution de 740 mg de 5-Benzyloxy-3-[1-tert-butoxycarbonyl-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester, de 328 mg de formiate d'ammonium et de 234 mg de palladium à 10 % sur charbon dans 56 ml d'éthanol est chauffé à 70°C pendant 35 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante. Le catalyseur est filtré sur papier et lavé abondamment par de l'éthanol. On obtient 533 mg du composé brut : 3-[1-tert-Butoxycarbonyl-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-5-hydroxy-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

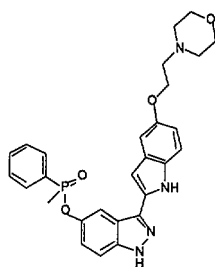
25 LC/MS : $[M+H]^+$ = 579.32 ; temps de rétention : 3.92 minutes.

30 Préparation de 3-[1-tert-Butoxycarbonyl-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-5-(methyl-phenyl-phosphinoyloxy)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

A une solution de 27 mg de 3-[1-tert-Butoxycarbonyl-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-5-hydroxy-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- dans 2 ml de dichlorométhane est ajouté 16 mg d'imidazole et 40.5 mg de chlorure méthylphenylphosphinique. La solution obtenue est agitée à température ambiante. Après 15 heures d'agitation ajoute à nouveau 16 mg d'imidazole et 40.5 mg de chlorure méthylphenylphosphinique et agite à
- 5 température ambiante encore 3.5 heures pour que la réaction soit complète. Le mélange réactionnel est ensuite filtré et évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par LC/MS. On isole 10.5 mg de 3-[1-tert-Butoxycarbonyl-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-5-(methyl-phenyl-phosphinoyloxy)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester.
- 10 LC/MS : $[M+H]^+ = 717.41$; temps de rétention : 3.61 minutes.

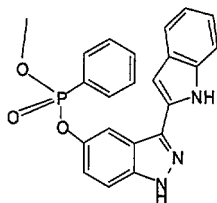
Exemple 5 : Préparation de Methyl-phenyl-phosphinic acid 3-[5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-indazol-5-yl ester



- Une solution de 10.5 mg de 3-[1-tert-Butoxycarbonyl-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-5-(methyl-phenyl-phosphinoyloxy)-indazole-1-
- 15 carboxylic acid tert-butyl ester dans un mélange de 500 μ l de dichlorométhane et 500 μ l d'acide trifluoroacétique est agitée à température ambiante pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est évaporé sous flux d'azote puis remis en solution dans 1.4 ml de DMSO. La solution obtenue est
- 20 agitée à 60°C pendant 3 jours puis purifiée par LC/MS. On isole 5.1 mg de Methyl-phenyl-phosphinic acid 3-[5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-indazol-5-yl ester
- LC/MS : $[M+H]^+ = 517.35$; temps de rétention : 2.64 minutes.

Phosphonates variations en 5 produit répondant à la formule (Ia)

- 25 **Exemple 6** : Préparation de phenyl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester



Etape I : Préparation de phenyl-phosphonic acid bis-(4-nitro-phenyl) ester selon la procédure E à partir de 0.345 g d'hydruure de sodium dans 3 ml de tetrahydrofurane anhydre et une solution de 1g de 4-nitrophenol dans 5 ml de tetrahydrofurane et de 0.701 g de dichlorure phénylphosphinique. 1.46 g de Phenyl-phosphonic acid bis-(4-nitro-phenyl) ester sont obtenus.

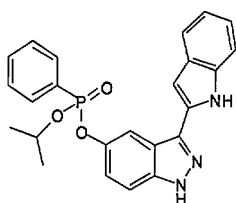
Etape II : le Phenyl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester est préparé selon la procédure F à partir de 230 mg de Phenyl-phosphonic acid bis-(4-nitro-phenyl) ester en solution dans 4 ml de dichlorométhane auxquels est ajoutée une solution de 120 mg de 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-ol et 72 µl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene dans 4 ml de dichlorométhane. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est traité avec par 4 fois 50 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par 2 x 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée à sec. 200 mg de phenyl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester brut sont obtenus.

Etape III : le phenyl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester est préparé selon la procédure F à partir de 200 mg de phenyl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester brut dans 4 ml de dichlorométhane, de 95 µl de méthanol, 72 µl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene et de 4 ml de dichlorométhane. Après concentration sous pression réduite à l'évaporateur rotatif, le brut est purifié sur cartouche flash interchim de 8 g de silice d'une granulométrie de 15-35 µm. Le produit est élué par un gradient de 15 à 50 % d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane. 70 mg d'un produit non pur sont obtenus et repurifiés par LCMS préparative. Le produit obtenu en solution est concentré à sec dans un évaporateur Jouan RC1010. 34 mg phenyl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester sont obtenus sous forme d'un solide jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 3,86 (d, $J = 11$ Hz : 3H) ; 6,93 (s large : 1H) ; 7,04 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,13 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,31 (d large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,46 (d large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; de 7,55 à 7,65 (mt : 4H) ; 7,73 (t très large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,86 (s large : 1H) ; 7,93 (dd large, $J = 13,5$ et $7,5$ Hz : 2H) ; 11,59 (mf : 1H) ; 13,41 (mf : 1H).

LC/MS analytique : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.19$; temps de rétention : 3.62 minutes.

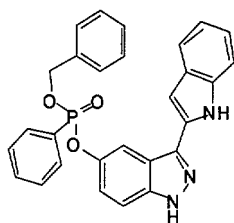
Exemple 7



- 10 Le Phenyl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester isopropyl ester peut être préparé selon la procédure F à partir de 100 mg de Phenyl-phosphonic acid bis-(4-nitro-phenyl) ester brut en solution dans 5 ml de dichlorométhane, de 150 μl d'isopropanol, de 30 μl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. Après concentration du milieu réactionnel, le
- 15 brut est purifié par LC/MS préparative. 21.5 mg de composé sont recueillis.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,29 (d, $J = 6$ Hz : 3H) ; 1,33 (d, $J = 6$ Hz : 3H) ; 4,84 (mt : 1H) ; 6,90 (d, $J = 1,5$ Hz : 1H) ; 7,04 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,14 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,30 (dd large, $J = 8,5$ et $1,5$ Hz : 1H) ; 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; de 7,50 à 7,65 (mt : 4H) ; 7,70 (mt : 1H) ; 7,86 (s large : 1H) ; 7,91 (mt : 2H) ; 11,58 (s large : 1H) ; 13,39 (s large : 1H).

Exemple 8

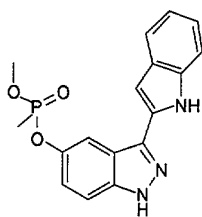


- 25 Le Phenyl-phosphonic acid benzyl ester 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester peut être préparé selon la procédure F à partir de 150 mg de Phenyl-

phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester 4-nitro-phenyl ester (préparé selon la procédure F) en solution dans 2 ml de dichlorométhane stabilisé sur amylène, 310 μ l d'alcool benzylique et 44 μ l de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. Le brut réactionnel est purifié par LC/MS préparative, 16.9 mg de Phenyl-phosphonic acid benzyl ester 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester sont recueillis.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 5,28 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 6,87 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,04 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,14 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; de 7,20 à 7,75 (mt : 12H) ; 7,86 (s large : 1H) ; 7,94 (mt : 2H) ; 11,58 (s large : 1H) ; 13,40 (s large : 1H).

Exemple 9 : Préparation de Methyl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester



Etape I : le methylphosphonic acid bis-(4-nitrophenyl)ester est préparé selon la procédure E à partir de 1 g de 4-nitrophénol, 12 ml de THF, 345 mg d'hydruide de sodium à 50 % dans l'huile et 478 mg de dichlorure methylphosphonique. 1.07 g de methylphosphonic acid bis-(4-nitrophenyl)ester brut sont obtenus.

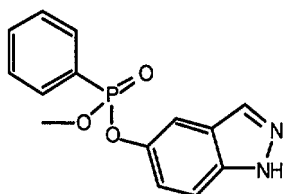
Etape II : le Methyl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester est préparé selon la procédure F à partir de 150 mg de methylphosphonic acid bis-(4-nitrophenyl)ester, 4 ml de dichlorométhane, 100 mg de 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazole-5-ol, 67 μ l de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene et 4 ml dichlorométhane. Après 3 heures d'agitation est ajoutée goutte-à-goutte une solution de 100 μ l de méthanol dans 2 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est mis sous agitation pendant environ 16 heures, puis concentré à sec sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur cartouche flash Interchim de 5 g de silice d'une granulométrie de 15-35 μ . Eluant : 30 % d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane, puis par 80 % d'acétate d'éthyle dans le méthanol. Les solvants sont évaporés sous

pression réduite et le produit obtenu est cristallisé de l'acétate d'éthyle. 36 mg de Methyl-phosphonic acid 3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester methyl ester sont obtenus sous forme de cristaux blancs.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,72 (d, $J = 17,5$ Hz : 3H) ; 3,80 (d, $J = 11$ Hz : 3H) ; 7,04 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,07 (s large : 1H) ; 7,13 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,35 (d large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,47 (d large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,63 (d large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,65 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,95 (s large : 1H) ; 11,59 (mf : 1H).

Phosphonates variations en 3 produit répondant à la formule (Ia)
--

- 10 **Exemple 10** : Préparation de 3-iodo-5-(methoxy-phenyl-phosphinoyloxy)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester, intermédiaire D, en 4 étapes :



- Etape I : Préparation de 1-(5-hydroxy-indazol-1-yl)-ethanone. Une suspension de 939 mg de 1-(5-Benzyloxy-indazol-1-yl)-ethanone, 1.33 g de formiate d'ammonium et 939 mg de palladium sur charbon à 10 % dans 100 ml d'éthanol absolu est chauffée aux environs de 50°C pendant une trentaine de minutes. Lorsque le dégagement gazeux est terminé, le catalyseur est filtré sur filtre papier et rincé à l'éthanol absolu. Le filtrat est concentré sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. 571.1 mg de 1-(5-hydroxy-indazol-1-yl)-ethanone sont recueillis.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,69 (s : 3H) ; 7,11 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,14 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; 8,15 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,31 (d, $J = 1$ Hz : 1H) ; de 9,40 à 9,90 (mf étalé : 1H).

- Etape II : Préparation de Phenyl-phosphonic acid 1-acetyl-1H-indazol-5-yl ester 4-nitro-phenyl ester selon la procédure F à partir de 200 mg de Phenyl-phosphonic acid bis-(4-nitro-phenyl) ester, 88 mg de 1-(5-hydroxy-indazol-1-yl)-ethanone, 74.7 μl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene et 8 ml de

dichlorométhane. Après lavage de la phase organique par une solution de bicarbonate de sodium 0.1M, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous pression réduite à l'évaporateur rotatif, 219 mg de Phenyl-phosphonic acid 1-acetyl-1H-indazol-5-yl ester 4-nitro-phenyl ester bruts sont
 5 recueillis et utilisés sans purification dans l'étape suivante.

Etape III : Préparation de phenyl-phosphonic acid 1H-indazol-5-yl ester methyl ester (**Exemple 10**) selon la procédure F à partir de 219 mg de Phenyl-phosphonic acid 1-acetyl-1H-indazol-5-yl ester 4-nitro-phenyl ester, 5 ml de dichlorométhane, 74.8 µl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene et 202
 10 µl de méthanol. Le brut est purifié par chromatographie flash sur silice de granulométrie 35-70 µm. Eluant : cyclohexane puis cyclohexane/acétate d'éthyle 80 : 20. 15 mg de phenyl-phosphonic acid 1H-indazol-5-yl ester methyl ester sous forme d'huile incolore sont recueillis

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 3,82 (d, $J = 11$
 15 Hz : 3H) ; 7,19 (dd large, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H) ; de 7,50 à 7,75 (mt : 4H) ; 7,53 (d large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,86 (dd large, $J = 13,5$ et 8 Hz : 2H) ; 8,05 (s large : 1H) ; 13,13 (mf : 1H).

IR (CCl_4) : 3232 ; 3064 ; 2953 ; 1500 ; 1440 ; 1247 ; 1133 ; 1044 ; 964 ; 943 ; 907 ; 693 et 559 cm^{-1}

20 LC/MS analytique : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289.18$; temps de rétention : 2.84 minutes

Etape IV : Préparation de phenyl-phosphonic acid 3-iodo-1H-indazol-5-yl ester methyl ester selon la procédure A à partir de 76 mg de phenyl-phosphonic acid 1H-indazol-5-yl ester methyl ester, 134 mg d'iode, 30.6 mg d'hydroxyde de potassium préalablement broyé dans 3 ml de diméthylformamide. Le brut est purifié par chromatographie flash sur silice de granulométrie 15-35 µm. Eluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 1 : 1. 77.6 mg de phenyl-phosphonic acid 3-iodo-1H-indazol-5-yl ester methyl ester sont
 25 recueillis.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 3,83 (d, $J = 11$
 30 Hz : 3H) ; 7,19 (t, $J = 2$ Hz : 1H) ; 7,27 (ddd, $J = 9 - 2$ et 1 Hz : 1H) ; de 7,50 à 7,65 (mt : 2H) ; 7,56 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,72 (tq, $J = 7,5$ et 2 Hz : 1H) ; 7,88 (ddd, $J = 13,5 - 7,5$ et 1,5 Hz : 2H) ; de 13,20 à 13,90 (mf étalé : 1H).

IR (CH₂Cl₂) : 3444 ; 3184 ; 2853 ; 1494 ; 1440 ; 1165 ; 1133 ; 1045 ; 958 ; 906 ; 817 et 559 cm⁻¹

LC/MS analytique : [M+H]⁺ = 415.04 ; temps de rétention : 3.24 minutes

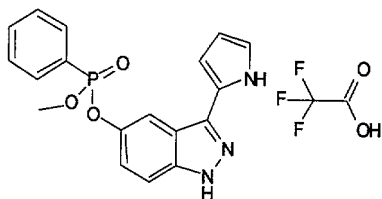
- Etape V : Préparation de 3-iodo-5-(methoxy-phenyl-phosphinoyloxy)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester intermédiaire D selon la procédure B à partir de 77.6 mg de phenyl-phosphonic acid 3-iodo-1H-indazol-5-yl ester methyl ester, 122.7 mg de di-tert-butyl-dicarbonate, 78.1 µl de triéthylamine, 5.7 mg de 4-diméthylaminopyridine en solution dans 2.4 ml de dichlorométhane. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur silice de granulométrie 15-35 µm. Eluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 80 : 20 puis 50 : 50. 66.3 mg de 3-iodo-5-(methoxy-phenyl-phosphinoyloxy)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester sont recueillis.

LC/MS analytique : [M+H]⁺ = 515.02 ; temps de rétention : 4.13 minutes.

- Préparation de 3-(1-tert-Butoxycarbonyl-1H-pyrrol-2-yl)-5-(methoxy-phenyl-phosphinoyloxy)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester selon la procédure G à partir de 66.34 mg de 3-iodo-5-(methoxy-phenyl-phosphinoyloxy)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 54.44 mg d'acide boronique 2-pyrrole-1-(tert-butoxycarbonyl), 5.28 mg de dichlorure de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium (II), 168 mg de carbonate de césium, 328 µl d'eau et 1 ml de dioxanne. Le brut est purifié par chromatographie flash sur silice de granulométrie 15-35 µm. Eluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 20 : 80 puis 30 : 70. 35.3 mg de 3-(1-tert-Butoxycarbonyl-1H-pyrrol-2-yl)-5-(methoxy-phenyl-phosphinoyloxy)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester sont recueillis.

- LC/MS analytique : [M+H]⁺ = 554.18 ; temps de rétention : 4.42 minutes.

Exemple 11 : Préparation de phenyl-phosphonic acid methyl ester 3-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester



39 mg de 3-(1-tert-Butoxycarbonyl-1H-pyrrol-2-yl)-5-(methoxy-phenyl-phosphinoyloxy)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester sont mis en solution dans 0.5 ml de dichlorométhane puis 0.5 ml d'acide trifluoroacétique sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant environ
 5 deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par LC/MS préparative. 19 mg de phenyl-phosphonic acid methyl ester 3-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl ester sont obtenus sous forme de trifluoroacétate.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 3,84 (d, $J = 11,5$ Hz : 3H) ; 6,20 (q, $J = 3$ Hz : 1H) ; 6,52 (mt : 1H) ; 6,83 (mt : 1H) ; 7,24 (ddd, $J = 9 - 2,5$ et $1,5$ Hz : 1H) ; 7,51 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; de 7,50 à 7,65 (mt : 2H) ; de 7,65 à 7,75 (mt : 2H) ; 7,89 (ddd, $J = 13,5 - 8$ et $1,5$ Hz : 2H) ; 11,33 (s large : 1H) ; 13,02 (s large : 1H).

LC/MS analytique : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354.19$; temps de rétention : 3.23 minutes

15

Phosphonates inverses produit répondant à la formule (Ib)

Le Trifluoro-methanesulfonic acid 3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl ester est préparé en une étape , selon le schéma 4 :

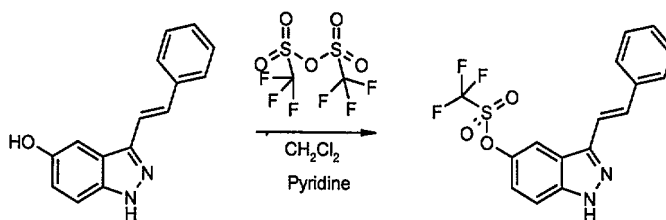


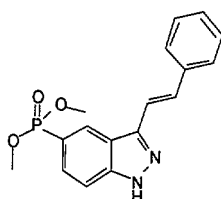
Schéma 4

20 A une solution de 200 mg de 3-((E)-Styryl)-1H-indazol-5-ol dans 20 mL de dichlorométhane sur amylène, préalablement refroidit à 0°C, sont ajoutés sous atmosphère d'argon 171 μL d'anhydride trifluorométhanesulfonique goutte-à-goutte puis 512 μL de pyridine goutte-à-goutte. Le milieu est agité et maintenu à 0 °C pendant 4 heures, puis laissé sous agitation à température
 25 ambiante tout le week-end. Le mélange réactionnel est ensuite lavé par 2 fois 20 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium

puis filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif avec un ajout de 10 mL de toluène. 343.8 mg de produit brut sont obtenus.

LC/MS : $[M+H]^+ = 369.13$; temps de rétention=4.98 minutes.

5 **Exemple 12** : Préparation de [3-((E)-Styryl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid dimethyl ester,



Procédure H selon le schéma 5 :

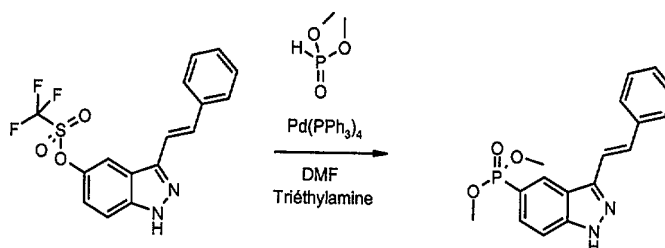


Schéma 5

40.7 μ L (1.09eq ; 0.444 mmole) de diméthylphosphite, 61.9 μ L (1.09eq ; 0.444 mmole) de triéthylamine et 18.8 mg (0.04eq ; 0.016 mmole) de tétrakis(triphenylphosphine)palladium(0) sont mis sous agitation et sous atmosphère d'argon pendant 15 minutes. 150 mg (1eq ; 0.407 mmole) de Trifluoro-methanesulfonic acid 3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl ester en solution dans 5 mL de diméthyl formamide sont ajoutés. Le milieu est chauffé à 85°C toute la nuit. 41 μ L de diméthylphosphite, 62 μ L de triéthylamine et 20 mg de tétrakis(triphenylphosphine)palladium(0) sont ajoutés au milieu, chauffé deux heures supplémentaires. 100 μ L de diméthylphosphite, 100 μ L de triéthylamine et 30 mg de tétrakis(triphenylphosphine)palladium(0) sont ensuite additionnés au milieu, chauffé toute la nuit à 105°C. Après filtration du catalyseur sur papier filtre, le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par LC/MS. 8.6 mg de [3-((E)-Styryl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid diméthyl ester sont isolés ainsi

que 27.2 mg de [3-((E)-Styryl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid monométhyl ester

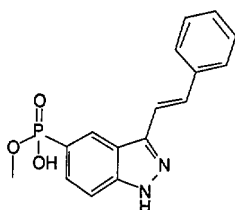
Description de [3-((E)-Styryl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid diméthyl ester
LC/MS : $[M+H]^+ = 329.20$; temps de rétention : 3.20 minutes.

- 5 Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,71 (d, $J = 11,5$ Hz : 6H) ; 7,32 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,43 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; de 7,45 à 7,70 (mt : 4H) ; 7,78 (d large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 8,57 (d, $J = 14$ Hz : 1H) ; 13,52 (s large : 1H).

10 Description de [3-((E)-Styryl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid monométhyl ester

LC/MS : $[M+H]^+ = 315.18$; temps de rétention : 2.66 minutes.

Exemple 13 : Préparation de [3-((E)-Styryl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid monomethyl ester

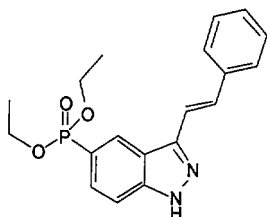


- 15 18.5 mg de [3-((E)-Styryl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid dimethyl ester sont mis en solution dans 500 μL de solution de soude 1M dans le méthanol. Le milieu est agité à température ambiante pendant 4 heures. 100 μL d'acide chlorhydrique 2N sont ajoutés au mélange agité 15 min à température ambiante. La phase organique est extraite par 3 mL d'acétate d'éthyle. Le
- 20 solvant est évaporé sous vide à l'évaporateur centrifuge. 18 mg de produit sont obtenus.

- Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,20 (d, $J = 10,5$ Hz : 3H) ; 7,31 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,50 (mt : 3H) ; 7,45 (d, $J = 17$ Hz : 1H) ; 7,58 (d, $J = 17$ Hz : 1H) ; 7,62 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,72 (d large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 8,33 (d, $J = 13$ Hz : 1H) ; 13,10 (mf : 1H).
- 25

LC/MS : $[M+H]^+ = 315.18$; temps de rétention : 2.73 minutes.

Exemple 14 : Préparation de [3-((E)-Styryl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid diethyl ester



La procédure H est suivie en introduisant 70 mg (1eq ; 0.190 mmole) de trifluoro-methanesulfonic acid 3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl ester en solution dans 3 mL de diméthyl formamide, 26.7 μ L (1.09eq ; 0.207 mmole) de diéthylphosphite, 8.9 mg (0.04eq-0.0076 mmole) de tétrakis(triphenylphosphine)palladium(0) et 28.8 μ L (1.09eq ; 0.207 mmole) de triéthylamine. Les ajouts effectués sont successivement de 27 μ L de diéthylphosphite, 29 μ L de triéthylamine, 10 mg de tétrakis(triphenylphosphine)palladium(0), puis de 50 μ L de diéthylphosphite, 50 μ L de triéthylamine, 20 mg de tétrakis(triphenylphosphine)palladium(0) et enfin de 27 μ L de diéthylphosphite, 29 μ L de triéthylamine, 9 mg de tétrakis(triphenylphosphine)palladium(0). 22 mg de [3-((E)-Styryl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid diethyl ester sont isolés ainsi que 8.7 mg de [3-((E)-Styryl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid monoethyl ester.

Description du [3-((E)-Styryl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid diethyl ester
LC/MS : $[M+H]^+ = 357.19$; temps de rétention : 3.63 min.

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,28 (t, J = 7 Hz : 6H) ; 4,07 (mt : 4H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,43 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 7,45 à 7,75 (mt : 2H) ; 7,53 (d, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,72 (d, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,78 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,56 (d, J = 14 Hz : 1H) ; 13,50 (mf : 1H).

Description du [3-((E)-Styryl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid monoethyl ester.

LC/MS: $[M+H]^+ = 329.17$; temps de rétention : 3.00 minutes.

L'intermédiaire réactionnel E 5-(Dimethoxy-phosphoryl)-3-iodo-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester est préparé en quatre étapes, selon le schéma 6.

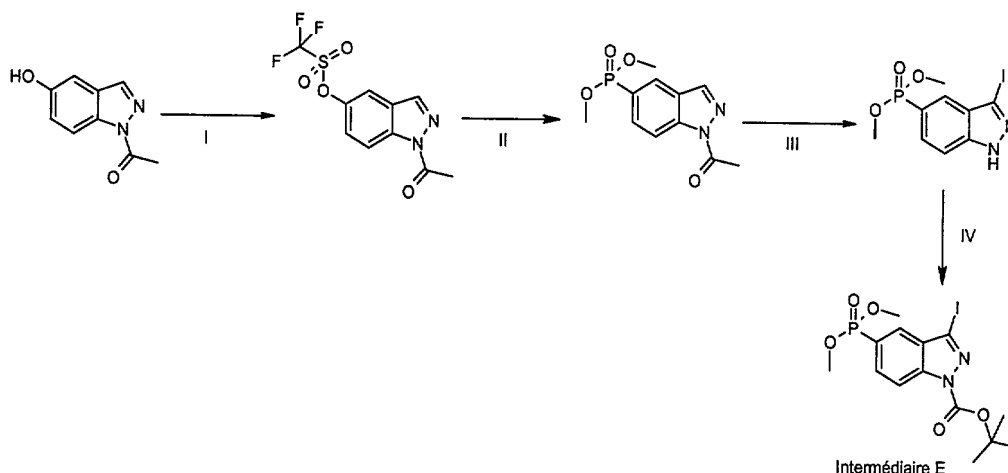


Schéma 6

Etape I : procédure I Préparation de Trifluoro-methanesulfonic acid 1-acetyl-1H-indazol-5-yl ester

- 5 A une solution de 98 mg (1eq ;0.556 mmole) de 1-(5-Hydroxy-indazol-1-yl)-ethanone dans 10 mL de dichlorométhane sur amylène, préalablement refroidit à 0°C, sont ajoutés goutte-à-goutte 112 μ L (1.2eq ;0.667 mmole) d'anhydride trifluorométhane sulfonique et 337 μ L (17.5eq ;49.557 mmoles) de pyridine sous atmosphère d'argon. Le milieu est agité et maintenu à 0°C
- 10 toute la nuit sous atmosphère d'argon. 112 μ L d'anhydride trifluorométhane sulfonique et 337 μ L de pyridine sont ajoutés au milieu qui est agité pendant 2 heures à 0°C. Puis ajout de 112 μ L d'anhydride trifluorométhane sulfonique et 337 μ L de pyridine suivi d'une agitation du milieu pendant 3 heures à 0°C. Le mélange réactionnel est lavé avec 10 mL d'eau. La phase aqueuse est
- 15 traitée avec 2 fois 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. 168.9 mg de Trifluoro-methanesulfonic acid 1-acetyl-1H-indazol-5-yl ester sont obtenus.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,76 (s : 3H) ; 7,77 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 8,17 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 8,47(d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,60 (s : 1H).

20

Etape II : préparation de (1-Acetyl-1H-indazol-5-yl)-phosphonic acid dimethyl ester

- 291 μL (1.09eq ; 3.172 mmoles) de diméthylphosphite, 442 μL (1.09eq ; 3.172 mmoles) de triéthylamine et 134 mg (0.04eq ; 0.116 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) sont mis sous agitation et sous atmosphère d'argon pendant 15 minutes. 897 mg (1eq ; 2.91 mmoles) de
- 5 Trifluoro-methanesulfonic acid 1-acetyl-1H-indazol-5-yl ester en solution dans 60 mL de diméthyl formamide. Le milieu est chauffé à 105°C durant 4 heures sous atmosphère d'argon. Le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif avec ajout de 40 mL de toluène. Le brut réactionnel est repris dans 40 mL d'acétate d'éthyle puis lavé par 50 mL d'eau. La phase
- 10 organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. 973.6 mg de produit brut sont obtenus. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (silice 35-70 μm), éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 80 :20. 430.5 mg de (1-Acetyl-1H-indazol-5-yl)-phosphonic acid dimethyl ester sont isolés.
- 15 LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+=269.18$, temps de rétention : 2.79 min.

Etape III : Préparation de (3-Iodo-1H-indazol-5-yl)-phosphonic acid dimethyl ester

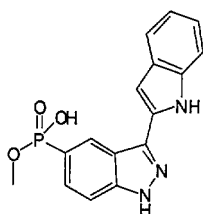
- A une solution de 430 mg (1eq-1.603 mmoles) de (1-Acetyl-1H-indazol-5-yl)-phosphonic acid dimethyl ester dans 20 mL de diméthyl formamide sont
- 20 ajoutés 814 mg (2eq-3.206 mmoles) d'iode et 180 mg (2eq-3.206 mmoles) d'hydroxyde de potassium broyé. Le milieu est agité à température ambiante le week-end. 814 mg d'iode et 180 mg d'hydroxyde de potassium sont ajoutés au milieu qui est agité 3 heures à température ambiante. 20 mL d'une solution saturée de thiosulfate de sodium sont ajoutés, le milieu est agité
- 25 durant 10 minutes. Le mélange réactionnel est lavé par 40 mL d'eau. La phase aqueuse est traitée avec 4 fois 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. 458 mg de (3-Iodo-1H-indazol-5-yl)-phosphonic acid dimethyl ester sont obtenus.
- 30 LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+=353.06$, temps de rétention : 2.65 minutes.

Etape IV : Préparation de 5-(Dimethoxy-phosphoryl)-3-iodo-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

A une solution de 458 mg (1eq ; 1.301 mmoles) de (3-Iodo-1H-indazol-5-yl)-phosphonic acid dimethyl ester en solution dans 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés 851.7 mg (3eq ; 3.903 mmoles) de di-tert-butyl dicarbonate, 39.7 mg (0.25eq ; 0.325 mmole) de 4-diméthylaminopyridine et 544 μ L (3eq ; 3.903 mmoles) de triéthylamine. Le milieu est agité à température ambiante toute la nuit. Le mélange réactionnel est lavé par 20 mL d'eau puis 10 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse est traitée avec 4 fois 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. 415 mg de produit brut sont obtenus.

LC/MS : $[M+H]^+ = 452.99$, temps de rétention : 3.61 minutes.

Exemple 15 : Préparation de [3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid monomethyl ester

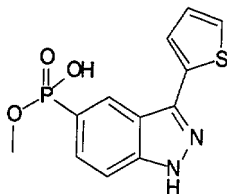


A 130 mg (1eq ; 0.287 mmole) de 5-(Dimethoxy-phosphoryl)-3-iodo-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester sont ajoutés 82.9 mg (0.25eq ; 0.072 mmole) de tétrakis(triphenylphosphine)palladium(0), 150.1 mg (2eq ; 0.575 mmole) de 1-boc-indole-2-acide boronique, 5 mL de diméthylformamide et 250 μ L de solution saturée de bicarbonate de sodium. Le milieu est agité à 130°C pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est filtré sur papier et le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par LC/MS. 41 mg de [3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid monomethyl ester sont isolés.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 3,58 (d, $J = 11$ Hz : 3H) ; 7,05 (t dédoublé, $J = 7,5$ et 1 Hz : 1H) ; 7,08 (s large : 1H) ; 7,16 (t dédoublé, $J = 7,5$ et 1 Hz : 1H) ; 7,49 (d large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; de 7,60 à 7,75 (mt : 2H) ; 7,67 (d large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 8,51 (d, $J = 14$ Hz : 1H) ; 11,69 (s large : 1H) ; 13,62 (mf : 1H).

LC/MS : $[M+H]^+ = 328.17$; temps de rétention : 2.57 minutes.

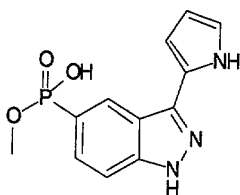
Exemple 16 : Préparation de (3-Thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)-phosphonic acid monomethyl ester



5 A 70 mg (1eq ; 0.155 mmole) de 5-(Dimethoxy-phosphoryl)-3-iodo-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester sont ajoutés 44.8 mg (0.25eq ; 0.039 mmole) de tétrakis(triphenylphosphine)palladium(0), 39.6 mg (2eq ; 0.310 mmole) de 2-thiophene acide boronique, 3 mL de diméthylformamide et 150 μ L de solution saturée de bicarbonate de sodium. Le milieu est agité à 130°C pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est filtré sur papier et le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par LC/MS. 2 mg de (3-Thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)-phosphonic acid dimethyl ester (pureté de 40 % en RMNH) sont obtenus, ainsi que 12.9 mg de (3-Thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)-phosphonic acid monomethyl ester

15 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 3,53 (d, $J = 11$ Hz : 3H) ; 7,26 (dd, $J = 5,5$ et 3 Hz : 1H) ; 7,65 (dd, $J = 5,5$ et 1 Hz : 1H) ; de 7,65 à 7,75 (mt : 2H) ; 7,68 (d large, $J = 3$ Hz : 1H) ; 8,41 (d, $J = 14$ Hz : 1H) ; 13,49 (mf : 1H).

Exemple 17 : Préparation de [3-(1H-Pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid monomethyl ester



20

A 70 mg (1eq ; 0.155 mmole) de 5-(Dimethoxy-phosphoryl)-3-iodo-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester sont ajoutés 44.8 mg (0.25eq ; 0.039 mmole) de tétrakis(triphenylphosphine)palladium(0), 65.3 mg (2eq ; 0.310 mmole) de 1-boc-pyrrole-2-acide boronique, 3 mL de diméthylformamide et 150 μ L de solution saturée de bicarbonate de sodium. Le milieu est agité à 130°C pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est filtré sur papier et le solvant est

25

éaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par LC/MS. 4.10 mg de ([3-(1H-Pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-phosphonic acid monomethyl ester sont obtenus.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 3,55 (d, J = 11 Hz : 3H) ; 6,24 (q, J = 3 Hz : 1H) ; 6,66 (mt : 1H) ; 6,91 (mt : 1H) ; 7,65 (mt : 2H) ; 8,36 (d, J = 14,5 Hz : 1H) ; 11,46 (mf : 1H) ; 13,24 (mf : 1H).

Protocoles expérimentaux sur les tests biochimiques

1. FAK

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

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

L'activité kinase est déterminée en incubant l'enzyme (6.6 $\mu\text{g/ml}$) avec différentes concentrations de composé à tester dans un tampon 50 mM Hepes pH = 7,2, 10 mM MgCl_2 , 100 μM Na_3VO_4 , 15 μM d'ATP pendant 1 heure à 37°C. La réaction enzymatique est stoppée par l'addition de tampon Hepes pH = 7,0 contenant 0.4 mM KF, 133 mM EDTA, 0.1 % BSA et le marquage est effectuée, pendant 1 à 2 heures à température ambiante, par l'addition dans ce tampon d'un anticorps anti-Histidine marqué avec XL665 et d'un anticorps monoclonal phosphospécifique de la tyrosine conjugué à du cryptate d'euporium (Eu-K). Les caractéristiques des deux fluorophores sont disponibles dans G. Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, pages 3011-3014. Le transfert d'énergie entre le cryptate d'euporium excité vers le XL665 accepteur est proportionnel au degré d'autophosphorylation de FAK. Le signal de longue durée spécifique de XL-665 est mesuré dans un compteur de plaques Packard Discovery. Tous les essais sont effectués en double exemplaire et la moyenne des deux essais est calculée. L'inhibition de l'activité d'autophosphorylation de FAK avec des composés de l'invention est exprimée en pourcentage d'inhibition par rapport à un contrôle dont l'activité

est mesurée en l'absence de composé test. Pour le calcul du % d'inhibition, le ratio [signal à 665 nm/signal à 620 nm] est considéré.

2. KDR

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

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

L'activité kinase de KDR est mesurée dans 20 mM MOPS, 10 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 2.5 mM EGTA, 10 mM b-glycérophosphate, pH = 7.2, en présence de 10 mM MgCl₂, 100 µM Na₃VO₄, 1 mM NaF. 10 µl du composé sont ajoutés à 70 µl de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme
15 KDR à 4°C. La réaction est lancée en ajoutant 20 µl de solution contenant 2 µg de substrat (fragment SH2-SH3 de la PLC γ exprimée sous forme de protéine de fusion GST), 2 µCi γ -³³P[ATP] et 2 µM ATP froid. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 µl) de 200 mM EDTA. Le tampon d'incubation est retiré, et les puits sont lavés trois
20 fois avec 300 µl de PBS. La radioactivité est mesurée dans chaque puits en utilisant un compteur de radioactivité Top Count NXT (Packard).

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

Un contrôle d'activité totale est mesuré dans quatre puits différents contenant
25 tous les réactifs (γ -³³P-[ATP], KDR et substrat PLC γ) mais en l'absence de composé.

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

30 Le composé SU5614 (Calbiochem) (1 µM) est inclus dans chaque plaque comme contrôle d'inhibition.

3. Aurora2

L'effet inhibiteur de composés vis-à-vis de la kinase Aurora2 est déterminé par un test de scintillation par radioactivité utilisant du nickel chélate.

5 Une enzyme Aurora2 recombinante complète, dont l'extrémité N-terminale a été marquée à l'histidine, a été exprimée dans *E. coli* et purifiée jusqu'à une qualité proche de l'homogénéité.

10 Le fragment C-terminal (Q1687-H2101) d'une NuMA (protéine Nucléaire qui s'associe avec l'Appareil Mitotique) exprimé dans *E. coli*, et dont l'extrémité N-terminale a été marquée à l'histidine, a été purifié par chromatographie au nickel chélate et utilisé comme substrat dans le test de la kinase Aurora2.

Pour déterminer l'activité kinase, le substrat NuMA est équilibré par chromatographie sur une colonne PD10 Pharmacia, dans un tampon (50 mM Tris-HCl, pH7.5, 50 mM NaCl, 10 mM MgCl₂) additionné de 10 % (v/v) de glycérol et de 0.05 % (w/v) de NP40.

15 L'activité kinase d'Aurora2 est mesurée par scintillation avec du nickel chélate (New England Nuclear, modèle SMP107). Chaque puits contient 100 µl de la solution suivante : 0.02 µM d'Aurora2 ; 0.5 µM de substrat NuMA ; 1 µM d'ATP additionné de 0.5 µCi d'ATP-[³³P]. Les solutions sont incubées pendant 30 minutes à 37°C. Le tampon du test est ensuite éliminé et les puits
20 sont rincés deux fois avec 300 µl de tampon kinase. La radioactivité est mesurée dans chaque puits à l'aide d'un appareil Packard Model Top Count NXT.

25 Le bruit de fond est déduit de la mesure de radioactivité par mesure en double exemplaire dans des puits contenant de l'ATP radioactif seul contenant de la kinase tamponnée traitée de la même manière que les autres échantillons.

L'activité du contrôle est effectuée en mesurant en double exemplaire la radioactivité dans le mélange complet du test (ATP, Aurora2 et le substrat NuMA), en l'absence de composé test.

L'inhibition de l'activité de Aurora2 avec un composé de l'invention est exprimée en pourcentage d'inhibition de l'activité de contrôle en l'absence de composé test. De la staurosporine est ajoutée dans chaque plaque comme contrôle d'inhibition.

5 4. Src

L'inhibition de la kinase Src est évaluée par mesure de la phosphorylation du substrat cdc2 biotinylé (Pierce) détectée par fluorescence (DELFA) à l'aide d'un anticorps anti-phosphotyrosine marqué à l'Europium, dans des plaques 96 puits de Wallac. La protéine c-Src utilisée est une protéine humaine recombinate produite dans *Baculovirus*, comprenant les domaines SH3, SH2 et le domaine catalytique. L'enzyme, le substrat et les différentes concentrations de composés à tester sont disposés dans le puits dans un tampon Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM. La réaction est initiée par l'addition de 10 µM d'ATP. Après 60 minutes d'incubation à 30°C, la réaction est stoppée par addition d'EDTA à 75 mM. 50 µl sont prélevés dans chaque puits et transférés dans une plaque tapissée par de la streptavidine. Après une incubation de 30 minutes à 25°C, les puits sont lavés avec un tampon de lavage (Wallac) puis l'anticorps anti-phosphotyrosine (PY20-Europium [Perkin Elmer]) est ajouté sous un volume de 75 µl. La plaque est incubée 30 minutes à 25°C puis une solution « Enhancer » (Wallac) est ajoutée avant lecture de la fluorescence à l'aide d'un fluorimètre (Perkin Elmer). Le bruit de fond est évalué en triple exemplaire dans des puits contenant le substrat et l'anticorps en absence d'enzyme. L'activité de l'enzyme est mesurée (en triple exemplaire) dans les puits contenant tous les réactifs en absence de composé. L'inhibition de l'activité Src est exprimée en pourcentage d'inhibition de l'activité du contrôle déterminée en l'absence de composé. Le composé PP2 (Calbiochem) est inclus à différentes concentrations dans chaque expérience comme contrôle d'inhibition.

5. Tie2

30 La séquence codante de Tie2 humain correspondant aux acides aminés du domaine intracellulaire 776-1124 a été générée par PCR en utilisant le cDNA isolé de placenta humain comme modèle. Cette séquence a été introduite

dans un vecteur d'expression *baculovirus* pFastBacGT sous forme de protéine de fusion GST.

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

10 L'activité kinase de Tie2 est mesurée dans un tampon MOPS 20mM pH 7.2, contenant 10 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 10 mM de glycérophosphate. Dans une plaque 96 puits FlashPlate maintenue sur glace, on dépose un mélange réactionnel composé de 70 µl de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme GST-Tie2 par puits. Ensuite 10 µl de la molécule à tester diluée dans du DMSO à une concentration de 10 % maximum sont ajoutés. Pour une concentration donnée, chaque mesure est effectuée en quatre exemplaires. La réaction est initiée en ajoutant 20 µl de solution

15 contenant 2 µg de GST-PLC, 2 µM d'ATP froid et 1 µCi d'³³P[ATP]. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 µl) d'EDTA à 200 mM. Après élimination du tampon d'incubation, les puits sont lavés trois fois avec 300 µl de PBS. La radioactivité est mesurée sur un MicroBeta1450 Wallac.

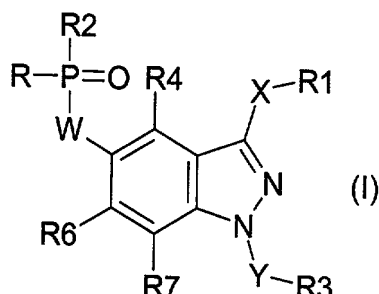
20 L'inhibition de l'activité Tie2 est calculée et exprimée en pourcentage d'inhibition par rapport à l'activité contrôle déterminée en l'absence de composé.

25 Les produits des exemples selon l'invention présentent une activité sur les différentes kinases et particulièrement sur Tie2 et Aurora-2 estimée par la concentration inhibant 50 % de l'activité de la kinase comprise entre 3 nM et 500 nM.

Exemple	Au2 IC50 (nM)	CDK2 IC50 (nM)	FAK IC50 (nM)	KDR IC50 (nM)	TIE2 IC50 (nM)
Exemple 01	37	234	279	158	40
Exemple 02	75	991	3525	508	518
Exemple 03	20	142	816	310	3
Exemple 04	99	586	2896	1634	22
Exemple 05	15	394	48	141	11
Exemple 06	15	184	740	288	48
Exemple 07	24	959	9639	2048	162
Exemple 08	53	3700	8300	5400	130
Exemple 09	27	54	3019	344	138
Exemple 10	9130	>10000	>10000		>10000
Exemple 11	90	199	1136	1250	229
Exemple 12	140	290	10000	2033	2307
Exemple 13	69				
Exemple 14	76	780	5881	1660	290
Exemple 15	108	2260	>10000	>10000	4084
Exemple 16	2200	>10000	>10000	>10000	2211
Exemple 17	770				

REVENDICATIONS

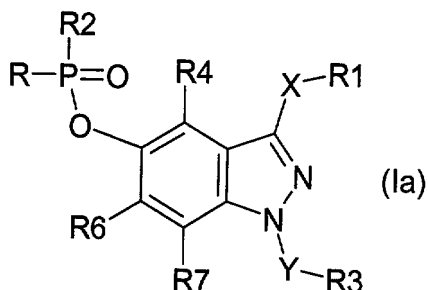
1 – Composés répondent à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle

- 5 - W représente un groupe choisi parmi une liaison covalente, CH₂, O ou NH
- X représente une liaison covalente, un groupe -C=O-NR_a-, NR_a-C=O, -(CH₂)_n-, -CH=CH-, -C≡C-, -NR_a-, S, O, -SO₂-, -SO-, -CO-, -COO où R_a représente H or un groupe alkyle (C₁-C₄) qui peut éventuellement former un
- 10 cycle avec R₁
- R₁ représente H (sauf quand X =SO₂ ou SO ou une liaison covalente), alkyle, cycloalkyle, aryle, heteroaryle; R₁ peut être éventuellement substitué
- R et R₂, identiques ou différents représentent H ou un groupe choisi
- 15 parmi les radicaux alkyle, cycloalkyle, aryle, heteroaryle, hydroxy, alkoxy and aryloxy, NR_aR₁, R et R₂ sont éventuellement substitués
- Y représente une liaison covalente ou un radical choisi parmi les radicaux: -C=O-NR_a-, -C=O-O-, -C=O-, -(CH₂)_n-, SO₂, où R_a représente H ou un groupe choisi parmi les motifs alkyle (C₁-C₄) qui peuvent évetuellement
- 20 former un cycle avec R₃
- R₃ représente H (sauf quand Y=C=O-O-, SO₂) ou un groupe alkyle, cycloalkyle, aryle, heteroaryle; R₃ peut éventuellement être substitué
- R₄, R₆ and R₇ identiques ou différents peuvent être
- 25 indépendamment choisis parmi : H, les halogènes, les groupes alkyles (C₁-C₄), alkoxy (C₁-C₄), cyano, -N(R_b)R_c-, -C=O-N(R_b)R_c-, -N(R_b)-CO-R_c où R_b and R_c sont choisi parmi H, alkyl (C₁-C₄) ou cycloalkyl (C₃-C₆).

2 - Composés selon la revendication 1 répondant à la formule générale (Ia) suivante



3 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que les radicaux aryle et hétéroaryle sont choisis parmi les radicaux monocycliques comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S ou les radicaux fusionnés à un autre cycle comportant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un à trois hétéroatomes choisis parmi O, N et S.

4 - Composés selon la revendication 3 caractérisés en ce que les radicaux aryle ou hétéroaryles sont choisis parmi les groupes phényle, pyridyle, pyrimidine, triazine, pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, furyle, thiényle, indolyle, azaindazolyle, isobenzofuranyle, isobenzothiényle benzoxazolyle, benzothiazolyle, arylvinylène, arylamido, arylcarboxamide, aralkylamine, quinoleyle, isoquinoleyle, cinnolyle, quinazolyle, naphtyridyle, triazolyle ou tétrazolyle.

5 - Composés selon la revendication 4 caractérisés en ce que les radicaux aryle ou hétéroaryles sont choisis parmi les groupes phényle, pyrrolyle, indolyle éventuellement substitué et arylvinylène.

6 - Composés selon la revendication 1 dans lesquels X représente une liaison covalente et R1 représente un radical hétérocyclique notamment indolyle.

7 - Composés selon la revendication 1 dans lesquels R2 représente un radical alkyle en C1-C4.

8 - Composés selon la revendication 1 pour lesquels Y-R3 représente l'hydrogène.

9 – Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'un médicament destiné à la thérapie humaine

- 5 10 – Utilisation des composés selon la revendication 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies liées à la dérégulation des kinases telles que Tie2, Aurora-2 liées à l'apparition des cancers.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 645954
FR 0314778

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 03/078402 A (AVENTIS PHARMA SA ; CARRY JEAN-CHRISTOPHE (FR); CHERRIER MARIE-PIERRE) 25 septembre 2003 (2003-09-25) * le document en entier * -----	1-10	C07F9/40 C07F9/32 A61K33/42 A61P35/00
A	WO 03/064397 A (MORTIMORE MICHAEL ; RUTHERFORD ALISTAIR (GB); BRENCLEY GUY (GB); BINC) 7 août 2003 (2003-08-07) * le document en entier * -----	1-10	
A	EP 1 256 574 A (KIRIN BREWERY) 13 novembre 2002 (2002-11-13) * le document en entier * -----	1-10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07F
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 juillet 2004		Fritz, M	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0314778 FA 645954**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **12-07-2004**

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

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03078402 A		25-09-2003	FR 2836914 A1	12-09-2003
			WO 03078402 A1	25-09-2003
			US 2004106667 A1	03-06-2004

WO 03064397 A		07-08-2003	WO 03064397 A1	07-08-2003
			US 2004009968 A1	15-01-2004

EP 1256574 A		13-11-2002	AU 3056401 A	14-08-2001
			EP 1256574 A1	13-11-2002
			US 2004102437 A1	27-05-2004
			WO 0156988 A1	09-08-2001
