

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11) N° de publication : **2 888 579**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21) N° d'enregistrement national : **05 07505**

51) Int Cl⁸ : C 07 D 471/04 (2006.01), C 07 D 231/38, 213/72,
A 61 K 31/437, A 61 P 35/00

12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

22) Date de dépôt : 13.07.05.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 19.01.07 Bulletin 07/03.

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

60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

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

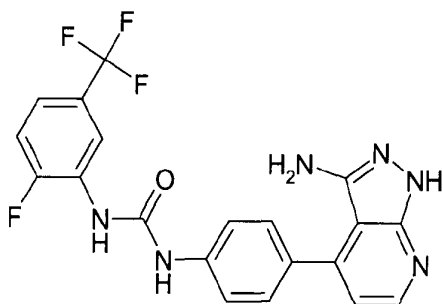
72) Inventeur(s) : RONAN BAPTISTE, TABART
MICHEL, HALLEY FRANK, BACQUE ERIC,
SOUAILLE CATHERINE, UGOLINI ANTONIO et
VIVIANI FABRICE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

54) **PYRAZOLO PYRIDINES SUBSTITUEES, COMPOSITIONS LES CONTENANT, PROCEDE DE FABRICATION ET
UTILISATION.**

57) Pyrazolo pyridines substitués, compositions les conte-
nant, procédé de fabrication et utilisation. La présente in-
vention concerne notamment la préparation de pyrazolo
pyridines substituées, des compositions les contenant, leur
procédé de préparation, et leur utilisation comme médica-
ment, en particulier en tant qu'agents anticancéreux.



FR 2 888 579 - A1



PYRAZOLO PYRIDINES SUBSTITUEES, COMPOSITIONS LES
CONTENANT, PROCEDE DE FABRICATION ET UTILISATION

La présente invention concerne notamment de nouveaux composés chimiques, particulièrement de nouvelles pyrazolo pyridines substituées, les compositions les contenant, et leur utilisation comme médicaments.

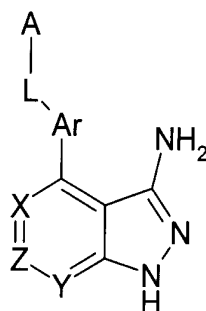
Plus particulièrement, et selon un premier aspect, l'invention concerne de nouvelles pyrazolo pyridines spécifiques présentant une activité anticancéreuse, via la modulation de l'activité de protéines, en particulier des kinases.

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

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

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

Ces produits répondent à la formule (I) suivante :

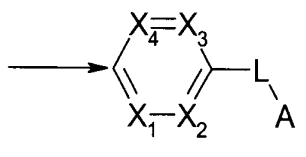


Formule (I)

5 dans laquelle :

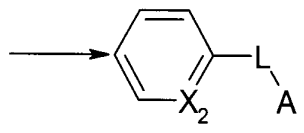
- 1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué ;
- 10 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par : liaison, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH;
- 15 3) L'un de X, Y et Z est choisi parmi N et NO, et deux autres de Z, Y et X sont C(R5) et C(R6);
- 20 4) R5 et R6 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : H, halogène, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O₂)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R3) ; dans lequel chaque R2, R3, R4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, alkylène, alkylène substitué, alkynyle substitué ; dans lequel R2 et R3 peuvent être liés entre eux pour former un cycle de 4 à 8 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S
- 30

Dans les produits de formule (I), Ar- L-A est avantageusement :



dans lequel chaque X₁, X₂, X₃ et X₄ est indépendamment choisi parmi N et C-R₁₁, avec R₁₁ ayant la même définition que R₅ défini précédemment.

- 5 Ar-L-A est avantageusement :



dans lequel X₂ est choisi parmi N, C-CH₃, CF et CH.

Des substituants R₁₁ sélectionnés dans le groupe constitué par H, F, Cl, méthyle, NH₂, OCF₃, et CONH₂ sont préférés.

- 10 Des substituants R₅ et R₆ préférés sont indépendamment sélectionnés parmi H, halogène, OMe et méthyle.

R₅ et R₆ sont avantageusement choisis parmi H et F.

R₅ et R₆ sont préférentiellement H.

- 15 Des substituants L-A préférés sont avantageusement choisis parmi NH-CO-NH-A et NH-SO₂-A.

Une combinaison L-A particulièrement efficace est obtenue lorsque L-A est NHCONH-A.

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

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

- 25 Le substituant A est très avantageusement substitué par un premier substituant sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkyle halogéné, (C2-C6)alkylène, (C2-C6)alkynyle, aryle, halogène, hétéroaryle, O-(C1-C6)alkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-(C1-C6)alkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un ou

plusieurs substituants choisis parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle.

Le substituant A est préférentiellement substitué par un deuxième substituant sélectionné dans le groupe constitué par F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), (C1-C3)alkyle-OH, (C1-C3)alkyle-N(R8)(R9), (C1-C3)alkyle-(R10), (C1-C3)alkyle-COOH, N(R8)(R9); dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyleNH₂, (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO₃M; dans lequel lorsque R8 et R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K; et dans lequel R10 est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.

Des substituants A particulièrement préférés sont choisis parmi phényle et isoxazolyle; lesdits substituants A pouvant être substitués par halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, O-(C1-C4)alkyle, S-(C1-C4)alkyle, O-(C1-C4)alkyle halogéné, et S-(C1-C4)alkyle halogéné. Lorsque A est disubstitué, les deux substituants de A peuvent former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes. Selon un mode de réalisation préféré, A est avantageusement 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényle ou 2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényle.

Des produits conforme à l'invention peuvent être choisis parmi :

- 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée ;
- 1-[5-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée ;
- 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée ;
- 1-[5-(3-Amino-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée ;
- 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée ;
- 1-[5-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée ; et

1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée.

Un produit conforme à l'invention pourra se présenter sous forme :

- 5 non chirale, ou
- racémique, ou
- enrichie en un stéréoisomère, ou
- enrichie en un énantiomère ;

pourra être éventuellement salifié, être éventuellement hydraté, et être éventuellement solvaté.

- 10 Un produit conforme à l'invention pourra être utilisé pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique, en particulier un cancer.

- 15 Selon un second aspect, l'invention concerne un médicament, comprenant un produit de formule (I) selon son premier aspect, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du produit de formule (I).

Selon un troisième aspect, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant un produit selon son premier ou son second aspect, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 20 Selon un quatrième aspect, l'invention concerne l'utilisation d'un produit selon l'un des autres aspects de l'invention, comme agent inhibiteur d'une réaction catalysée par une kinase. Parmi les kinases, FAK, KDR et Tie2 sont préférées.

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

- 30 Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux comme les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le lactose,

les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents complexants et de solvants.

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

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

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

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

les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la steptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine

les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine

les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine

les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoïdes (paclitaxel et docétaxel)

les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone

les inhibiteurs de topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex

les fluoropyrimidines telles que la 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine

les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine

5 les analogues d'adénosine tels que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine

le méthotrexate et l'acide folinique

10 les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptine ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques

les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs prodrogues.

15 Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par des radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté par le praticien en fonction du malade à traiter.

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

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

FAK

25 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
30 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
35 domaine SH2 [Schaller *et al.* Mol. Cell. Biol. 14 :1680-1688. 1994; Xing *et al.*

Mol. Cell. Biol. 5 :413-421. 1994]. Src peut alors phosphoryler FAK sur la tyrosine 925, recrutant ainsi la protéine adaptatrice Grb2 et induisant dans certaines cellules l'activation de la voie ras et MAP Kinase impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire [Schlaepfer *et al.* Nature; 372:786-791. 1994; Schlaepfer *et al.* Prog. Biophys. Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer and Hunter, J. Biol. Chem. 272:13189-13195. 1997]. L'activation de FAK peut aussi induire la voie de signalisation jun NH2-terminal kinase (JNK) et résulter dans la progression des cellules vers la phase G1 du cycle cellulaire [Oktay *et al.*, J. Cell. Biol. 145 :1461-1469. 1999]. Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3-kinase) se lie aussi à FAK sur la tyrosine 397 et cette interaction pourrait être nécessaire à l'activation de PI3-kinase [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152. 1994; Ling *et al.* J. Cell. Biochem. 73 :533-544. 1999]. Le complexe FAK/Src phosphoryle différents substrats comme la paxilline et p130CAS dans les fibroblastes [Vuori *et al.* Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613. 1996].

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

l'augmentation de la prolifération des cellules tumorales *in vivo* après induction de l'expression de FAK dans des cellules d'astrocytome humain [Cary L.A. *et al.* J. Cell Sci. 109:1787-94. 1996; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. De plus, des études immunohistochimiques de biopsies humaines ont
5 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.*
10 Oncogene. 18:6824-6828. 1999; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

KDR

KDR (Kinase insert Domain Receptor) aussi appelée VEGF-R2 (Vascular
15 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
20 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
25 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
30 résultats récents suggèrent que l'expression de VEGF contribue à la survie des cellules tumorales après des chimio- et radio-thérapies, soulignant la synergie potentielle d'inhibiteurs de KDR avec d'autres agents (Lee *et al.* *Cancer Research*, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

Tie2

Tie-2 (TEK) est un membre d'une famille de récepteurs à tyrosine kinase,
35 spécifique des cellules endothéliales. Tie2 est le premier récepteur à activité tyrosine kinase dont on connaît à la fois l'agoniste (angiopoïétine 1 ou Ang1) qui stimule l'autophosphorylation du récepteur et la signalisation cellulaire [S. Davis *et al* (1996) *Cell* 87, 1161-1169] et l'antagoniste (angiopoïétine 2 ou

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

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 dégénérescence maculaire, l'arthrite rhumatoïde, l'hémoangiome infantile et les cancers).

Définitions

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

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

Le terme « alkylène » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant une ou plusieurs insaturations, ayant de 2 à 12 atomes de

carbone. Les substituants éthylènyle, 1-méthyléthylènyle, prop-1-ènyle, prop-2-ènyle, Z-1-méthylprop-1-ènyle, E-1-méthylprop-1-ènyle, Z-1,2-diméthylprop-1-ènyle, E-1,2-diméthylprop-1-ènyle, but-1,3-diènyle, 1-méthylidènylprop-2-ènyle, Z-2-méthylbut-1,3-diènyle, E-2-méthylbut-1,3-diènyle, 2-méthyl-1-méthylidènylprop-2-ènyle, undéc-1-ènyle et undéc-10-ènyle sont des exemples de substituant alkylène.

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

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

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

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

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

Le terme « hétérocyclyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 1 à 13 atomes de carbone

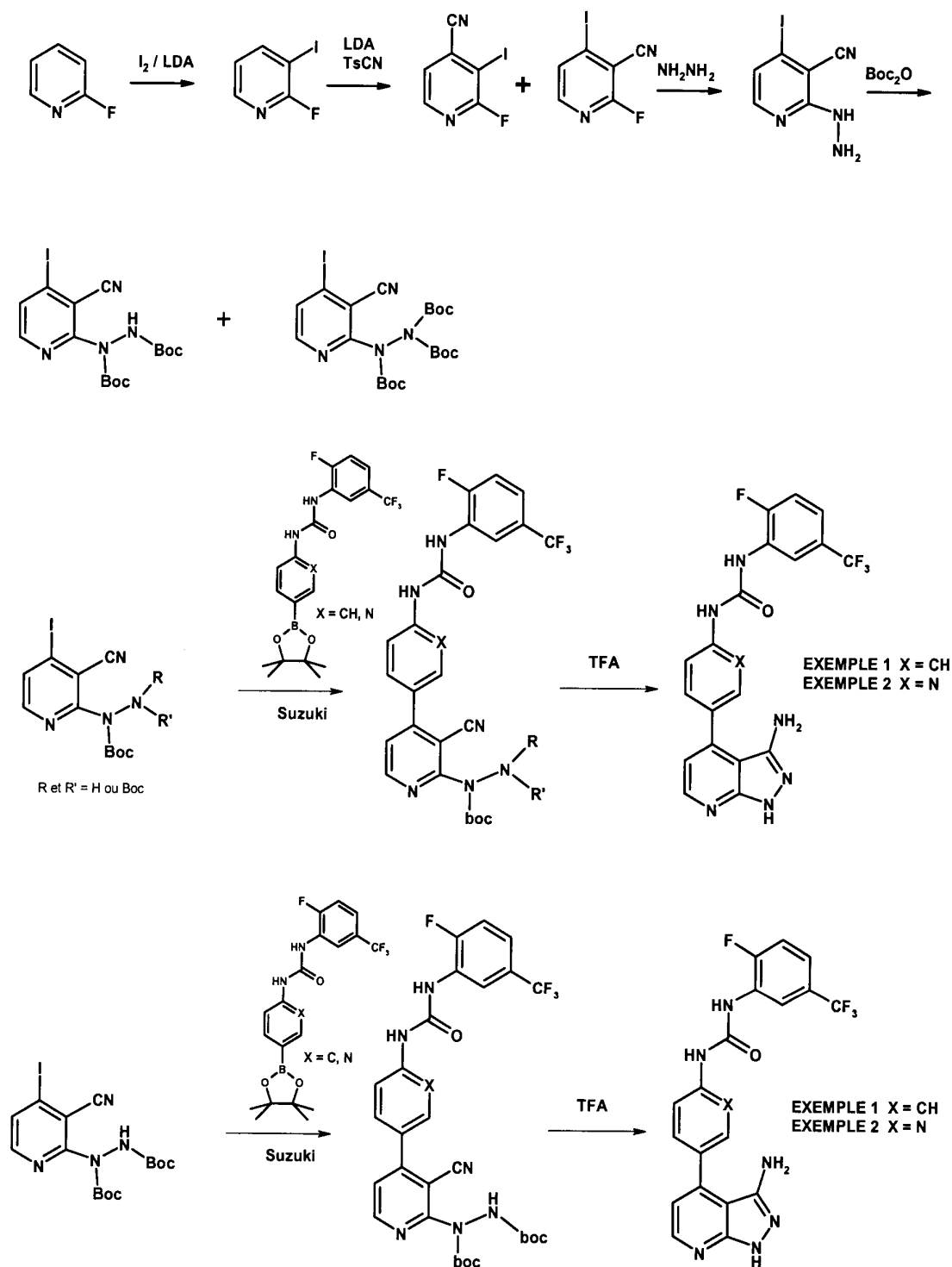
et de 1 à 4 hétéroatomes. De préférence, le substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé sera monocyclique et comportera 4 ou 5 atomes de carbone et 1 à 3 hétéroatomes.

Le terme « substitué » fait référence à un ou plusieurs substituant différent de H, par exemple halogène; alkyle; aryle; hétéroaryle, cycloalkyle; hétérocyclyle; alkylène; alkynyle; OH; O-alkyle; O-alkylène; O-aryle; O-hétéroaryle; NH₂; NH-alkyle; NH-aryle; NH-hétéroaryle; N-alkyle-alkyle'; SH; S-alkyle; S-aryle; S(O₂)H; S(O₂)-alkyle; S(O₂)-aryle; SO₃H; SO₃-alkyle; SO₃-aryle; CHO; C(O)-alkyle; C(O)-aryle; C(O)OH; C(O)O-alkyle; C(O)O-aryle; OC(O)-alkyle; OC(O)-aryle; C(O)NH₂; C(O)NH-alkyle; C(O)NH-aryle; NHCHO; NHC(O)-alkyle; NHC(O)-aryle; NH-cycloalkyle; NH-hétérocyclyle, CONH-Hétérocyclyle, CO-Hétéroaryle, CO-Hétérocyclyle NHCO-Hétéroaryle, NHCO-Hétérocyclyle, NHCONH-alkyle.

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

Les produits selon l'invention peuvent être préparés à partir de méthodes conventionnelles de chimie organique. Le schéma 1 ci-dessous est illustratif de la méthode utilisée pour la préparation de l'exemple 1 concernant les pyrazolo[3,4-b]pyridines. A ce titre, elle ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

Schéma 1 :

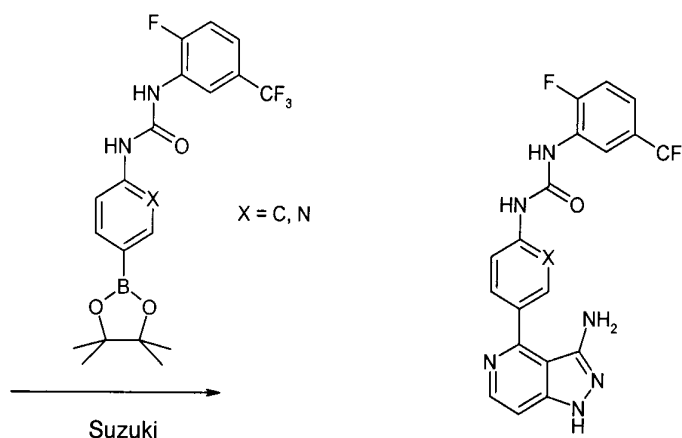
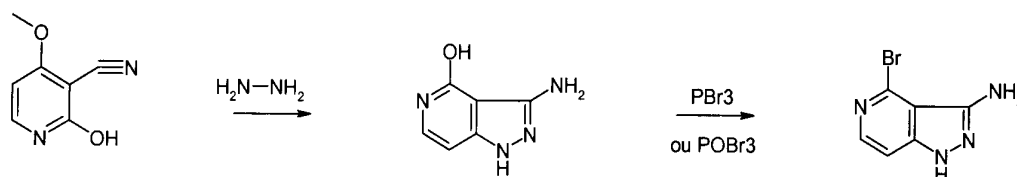


5

Le schéma 2 ci-dessous est illustratif de la méthode utilisée pour la préparation des exemples concernant les pyrazolo[4,3-c]pyridines. A ce titre,

elle ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

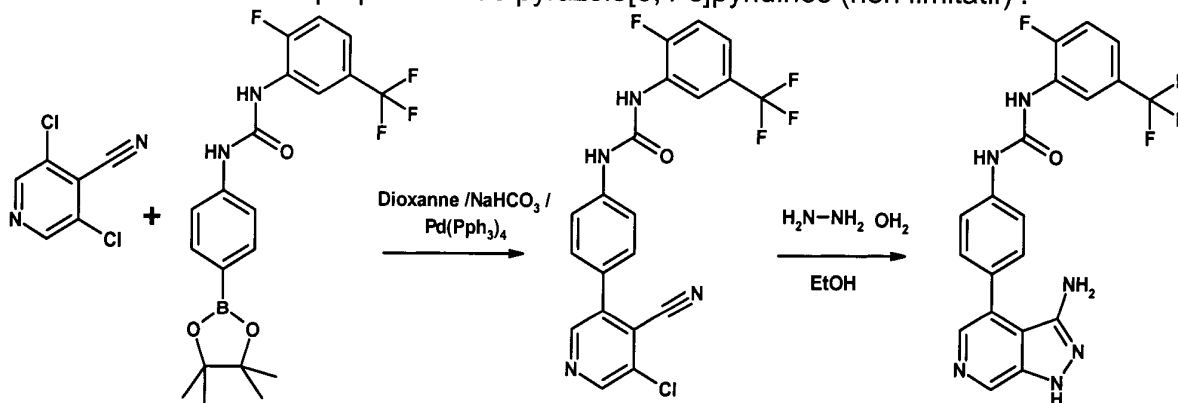
Schéma 2 :



5

Schéma 3 :

Procédé de préparation de pyrazolo[3,4-c]pyridines (non limitatif) :



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

- milieu acide (acide chlorhydrique par exemple). Comme groupes protecteurs de la fonction carboxyle, on peut citer les esters (méthoxyméthylester, benzyloxyester par exemple). Comme groupes protecteurs de la fonction alcool, on peut citer les esters (benzoyloxyester par exemple) qui peuvent être
- 5 régénérés en milieu acide ou par hydrogénation catalytique. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par T. W. GREENE et coll. dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience.
- Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation,
- 10 chromatographie ou extraction.
- Les énantiomères, diastéréoisomères des composés de formule (I) font également partie de l'invention.
- Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou
- 15 organique, par action d'un tel acide au sein d'un solvant, par exemple organique tel un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.
- Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent être éventuellement transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec
- 20 des bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinoterreuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'amine sur un composé de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.
- Ces sels font également partie de l'invention.
- 25 Lorsqu'un produit selon l'invention présente au moins une fonction basique libre, des sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction entre ledit produit et un acide minéral ou organique. Des sels pharmaceutiquement acceptables incluent les chlorures, nitrates, sulfates, hydrogénéosulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates,
- 30 monohydrogénophosphates, dihydrogénophosphates, métaphosphates, pyrophosphates, acétates, propionates, acrylates, 4-hydroxybutyrates, caprylates, caproates, décanoates, oxalates, malonates, succinates, glutarates, adipates, pimélates, maléates, fumarates, citrates, tartrates, lactates, phénylacétates, mandélates, sébacates, subérates, benzoates,
- 35 phtalates, méthanesulfonates, p-toluène sulfonate, propanesulfonates, xylènesulfonates, salicylates, cinnamates, glutamates, aspartates, glucuronates, galacturonates.

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

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

- 10 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. L'acquisition des spectres de masses Mass spectra a été réalisée sur une
- 15 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 contenant 0,05% (v/v) TFA en 3,5 mn à un débit de 1 mL/mn. Le temps total
- 20 d'analyse, incluant la période de rééquilibrage de la colonne, est de 7 mn. Les spectres MS ont été réalisés en électrospray (ES⁺) sur un appareil Platform II (Micromass). Les principaux ions observés sont décrits. Les points de fusion ont été mesurés en capillaire, sur un appareil Mettler FP62, gamme 30°C à 300°C, montée de 2°C par minute.
- 25 Purification par LC/MS:
Les produits peuvent être purifiés par LC/MS en utilisant un système Waters FractionsLynx composé d'une pompe à gradient Waters modèle 600, d'une pompe de régénération Waters modèle 515, d'une pompe de dilution Waters Reagent Manager, d'un auto-injecteur Waters modèle 2700, de deux vannes
- 30 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 était contrôlé par le logiciel Waters FractionLynx. La séparation a été effectuée alternativement sur deux colonnes Waters Symmetry (C₁₈, 5 μ M, 19x50 mm, référence catalogue 186000210), une colonne étant en cours de régénération par un
- 35 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

5 sortie de la colonne de séparation, un millièbre de l'effluent est séparé par un LC Packing Accurate, dilué à l'alcool méthylique à un débit de 0,5 mL/mn et envoyé vers les détecteurs, à raison de 75% vers le détecteur à barrette de diodes, et les 25% restants vers le spectromètre de masse. Le reste de l'effluent (999/1000) est envoyé vers le collecteur de fractions où le flux est

10 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

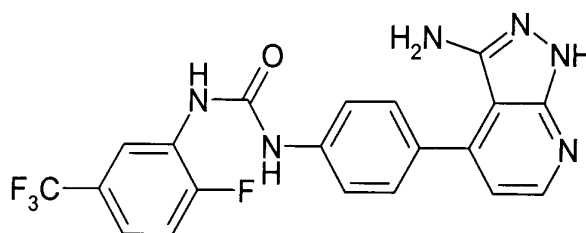
15 correspondant à $[M+2H]^{++}$ a été détecté, la valeur correspondant à la moitié de la masse moléculaire calculée ($MW/2$) est aussi fournie au logiciel FractionLynx. Dans ces conditions, la collecte est aussi déclenchée quand le signal de masse de l'ion $[M+2H]^{++}$ et/ou $[M+Na+H]^{++}$ sont détectés. Les produits ont été collectés en tube de verre tarés. Après collecte, les solvants

20 ont été évaporés, dans un évaporateur centrifuge Savant AES 2000 ou Genevac HT8 et les masses de produits ont été déterminées par pesée des tubes après évaporation des solvants.

Exemple 1

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

25 trifluorométhyl-phényl)-urée



2-fluoro-3-iodo-pyridine

30 A une solution de 0,103mol de LDA dans 200mL de THF à -75°C sont ajoutés 10g de 2-fluoropyridine dans 50mL de THF. La solution jaune est agitée pendant 3 heures à -75°C , puis sont ajoutés 26,2g d'iode dans 80mL de THF. Le mélange réactionnel est agité pendant 1,5 heures à -75°C , puis sont

ajoutés 50mL d'eau à cette température. On laisse remonter la température, puis à 0°C sont ajoutés 100mL d'eau supplémentaire. La suspension est décolorée par ajout de thiosulfate de sodium. Le mélange est extrait avec du diéthyléther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié sur silice Si60 (40-63µm) (cyclohexane / diéthyléther, 95:5). Le produit obtenu est repris dans le diéthyléther et un insoluble beige est éliminé par essorage. Après séchage sous vide, 10,21g de poudre blanche de 2-fluoro-3-iodopyridine sont obtenus.

10 Spectre MS (ES+) : m/z= 224 [MH+]

2-Fluoro-4-iodo-nicotinonitrile

A une solution de 21,5mmol de LDA dans 20mL de THF à -75°C sont ajoutés 4,8g de 2-fluoro-3-iodopyridine dans 20mL de THF. La solution jaune est agitée pendant 1h10 à -75°C, puis, à cette température sont ajoutés 3,9g de cyanure de para-toluène sulfonyl dans 20mL de THF. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à -75°C, puis sont ajoutés 20mL d'eau à cette température. On laisse remonter la température, puis à 0°C sont ajoutés 40mL d'eau supplémentaire. Le mélange est extrait par le diéthyléther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. La résine marron obtenu est purifié sur silice Si60 (40-63µm) (cyclohexane / diéthyléther, 8:2). On obtient une fraction de 667mg d'une poudre jaune de 2-Fluoro-4-iodo-nicotinonitrile et une deuxième fraction de 2,1g d'une poudre jaune pâle de 2-Fluoro-3-iodoisonicotinonitrile.

25 Spectre MS (ES+) : m/z= 249 [MH+]

2-Hydrazino-4-iodo-nicotinonitrile

A une solution de 1,2g de 2-fluoro-4-iodo-nicotinonitrile dans 20mL de MeOH à 20°C sont ajoutés 2,4mL d'hydrate d'hydrazine. La suspension jaune est agitée 20min à 20°C puis est filtrée. Le précipité est lavé au méthanol pour donner après séchage sous vide 947mg de poudre blanche de 2-Hydrazino-4-iodo-nicotinonitrile.

Spectre MS (ES+) : m/z= 261 [MH+]

(3-Cyano-4-iodo-pyridin-2-yl)-hydrazine dicarboxylate de di-tert-butyle et N,N',N'-(3-Cyano-4-iodo-pyridin-2-yl)-hydrazine tricarboxylate de tri-tert-butyle

35 A un mélange de 234mg de 2-Hydrazino-4-iodo-nicotinonitrile, 27,5mg de N,N-diméthylaminopyridine et 0,316mL de triéthylamine dans 11mL de

dichlorométhane à 4°C sont ajoutés 492mg de dicarbonate de di-terbutyle dans 5mL de dichlorométhane. La réaction est agitée 30min à 4°C puis on laisse remonter la température à 20°C et on agite pendant 5h. De l'eau est ajoutée et le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase
5 organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux jaune est purifié sur colonne Biotage KP-Sil de 60Å SiO₂ 32-63µm pré-remplie (éluant : dichlorométhane / méthanol, 99,5:0,5 puis 99:1) donnant 2 fractions majoritaires, une première fraction de 110mg d'une poudre jaune de N,N',N'-(3-Cyano-4-iodo-pyridin-2-yl)-
10 hydrazine-tricarboxylate de tri-tert-butyle (Spectre MS (ES+) : m/z= 561 [MH+]) et une deuxième fraction de 202mg d'une huile jaune pâle contenant du (3-Cyano-4-iodo-pyridin-2-yl)-hydrazine-dicarboxylate de di-tert-butyle. Cette huile jaune est re-purifié sur colonne Biotage KP-Sil de 60Å SiO₂ 32-63µm pré-remplie (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 95:5 puis 9:1)
15 donnant 114mg d'une poudre beige de (3-Cyano-4-iodo-pyridin-2-yl)-hydrazine-dicarboxylate de di-tert-butyle, Spectre MS (ES+) : m/z= 461 [MH+]

N,N',N'-(3-cyano-4-iodo-pyridin-2-yl)-hydrazine-tricarboxylate de tri-tert-butyle

A un mélange de 925mg de 2-Hydrazino-4-iodo-nicotinonitrile, 109mg de N,N-diméthylaminopyridine et 2,6mL de triéthylamine dans 45mL de
20 dichlorométhane à 4°C sont ajoutés 3,9g de di-terbutyldicarbonate (Boc₂O) dans 20mL de dichlorométhane. La réaction est agitée 30min à 4°C puis on laisse remonter la température à 20°C. De l'eau est ajoutée et le mélange extrait avec de l'acétate d'éthyle puis séché sur sulfate de magnésium et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux brun est purifié sur silice
25 Si60 (40-63µm) (dichlorométhane / méthanol, 98 :2) pour obtenir 1,2g d'une poudre jaune de N,N',N'-(3-Cyano-4-iodo-pyridin-2-yl)-hydrazine-tricarboxylate de tri-tert-butyle.

PF = 138°C (Köfler).

Spectre MS (ES+) : m/z= 561 [MH+]

30 Couplage de Suzuki (X = C) avec un dérivé di-boc

A une solution de 110mg de (3-cyano-4-iodo-pyridin-2-yl)-hydrazine dicarboxylate de di-tert-butyle et de 122mg de 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhylphényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée dans 5,5mL de dioxane sont ajoutés 57mg de NaHCO₃ dans 1,7mL d'eau. Puis,
35 26mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium sont ajoutés et la réaction est chauffée au reflux à 100°C. Après 2,5h la solution jaune-clair est refroidie à

20°C et 10mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique est lavée 2 fois avec 8mL d'eau puis 8mL de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, l'huile jaune résiduelle est purifiée sur colonne Biotage KP-Sil de 60Å SiO₂ 32-63µm pré-remplie (cyclohexane / acétate d'éthyle, 9:1). On obtient 114mg de (3-Cyano-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-pyridin-2-yl)-hydrazine dicarboxylate de di-tert-butyle.

Spectre MS (ES+) : m/z= 631 [MH+]

Couplage de Suzuki (X = C) avec un dérivé tri-boc

10 A une solution de 108mg de N,N',N'-(3-cyano-4-iodo-pyridin-2-yl)-hydrazine-tricarboxylate de tri-tert-butyle et de 98mg de 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée dans 4,5mL de dioxane sont ajoutés 45,4mg de NaHCO₃ dans 1,4mL d'eau. Puis, 20,3mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium sont ajoutés et la réaction

15 est chauffée au reflux à 100°C. Après 2,5h la solution jaune-clair est refroidie à 20°C et 10mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique est lavée 2 fois avec 8mL d'eau puis 8mL de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, l'huile jaune résiduelle est purifiée sur colonne Biotage KP-Sil de 60Å SiO₂ 32-63µm pré-remplie (cyclohexane / acétate d'éthyle, 9:1 puis 7:3). On obtient une fraction de 86mg de N,N',N'-(3-Cyano-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-pyridin-2-yl)-hydrazinetricarboxylate de tri-tert-butyle et une fraction de 31mg de (3-Cyano-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-pyridin-2-yl)-hydrazinedicarboxylate de di-tert-butyle.

25 Spectre MS (ES+) : m/z= 731 [MH+]

1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée (à partir du dérivé dibogué)

A une solution de 111mg de (3-Cyano-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-pyridin-2-yl)-hydrazinedicarboxylate de di-tert-butyle dans 4mL de dichlorométhane à 20°C sont ajoutés 0,3mL d'acide trifluoroacétique contenant 10% d'anisole et la réaction est agitée 4h. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite donnant un solide rouge-orangé. Ce résidu est purifié sur colonne Biotage KP-Sil de 60Å SiO₂ 32-63µm pré-remplie (gradient dichlorométhane / solution A, 95:5 à 90:10; solution A = dichlorométhane / méthanol / ammoniacque, 38:17:2). On obtient 56mg d'une poudre beige de 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-

phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre IR (KBr) : 3370; 3300; 1717; 1604; 1541; 1443; 1317; 1310; 1205; 1184; 1122; 1114; 1069 et 818 cm^{-1}

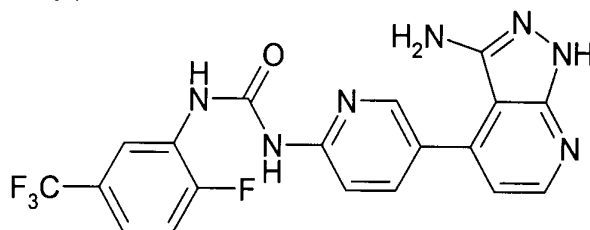
- 5 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 4,58 (s large, 2H) ; 6,91 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 7,41 (dm, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,52 (t large, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,56 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,68 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,37 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 8,62 (dd large, $J = 2,5$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 9,13 (m étalé, 1H) ; 9,57 (m étalé, 1H) ; 12,25 (s large, 1H)
- 10 PF = 175°C déc. (Köfler).

De façon analogue, le 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée peut être obtenu à partir d'un dérivé triboqué comme suit :

- A une solution de 81mg de dérivé N,N',N'-(3-cyano-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-pyridin-2-yl)-hydrazinetricarboxylate de tri-tert-butyle dans 3mL de dichlorométhane à 20°C sont ajoutés 0,2mL d'acide trifluoroacétique contenant 10% d'anisole et la réaction est agitée une nuit. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite donnant un solide rouge-orangé. Ce résidu est purifié sur colonne Biotage KP-Sil de 60Å
- 20 SiO_2 32-63 μm pré-remplie (gradient dichlorométhane / solution A, 95:5 puis 90:10; solution A = dichlorométhane / méthanol / ammoniacque, 38:17:2). On obtient 27mg d'une poudre beige de 1-[4-(3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

Exemple 2

- 25 1-[5-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



Couplage de Suzuki (X = N)

- A une solution de 150mg de N,N',N'-(3-cyano-4-iodo-pyridin-2-yl)-hydrazinetricarboxylate de tri-tert-butyle et de 136mg de 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urée
- 30 dans 6,2mL de dioxane sont ajoutés 63mg de NaHCO_3 dans 1,9mL d'eau.

Puis, 29mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium sont ajoutés et la réaction est chauffée au reflux à 100°C. Après 2,5h la solution jaune est refroidie à 20°C et 10mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique est lavée 2 fois avec 8mL d'eau puis 8mL de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite l'huile jaune résiduelle est purifiée sur colonne Biotage KP-Sil de 60Å SiO₂ 32-63µm pré-remplie (gradient dichlorométhane / solution A, 98:2 à 95:5 ; solution A = dichlorométhane / méthanol / ammoniacque, 38 :17 :2). On obtient 67mg de N,N',N'-[3'-cyano-6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-[3,4']bipyridinyl-2'-yl]-hydrazine tricarboxylate de tri-tert-butyle (Spectre MS (ES⁺) : m/z= 732 [MH⁺]) et 55mg de {3'-cyano-6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-[3,4']bipyridinyl-2'-yl}-hydrazine dicarboxylate de di-tert-butyle (Spectre MS (ES⁺) : m/z= 632 [MH⁺]).

15 1-[5-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

A une solution de 55mg de {3'-cyano-6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-[3,4']bipyridinyl-2'-yl}-hydrazine dicarboxylate de di-tert-butyle dans 2mL de dichlorométhane à 20°C sont ajoutés 0,15mL d'acide trifluoroacétique contenant 10% d'anisole et la réaction est agitée 2h.

20 Séparément, à une solution de 67mg de dérivé N,N',N'-{3'-cyano-6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-[3,4']bipyridinyl-2'-yl}-hydrazine tricarboxylate de tri-tert-butyle dans 3mL de dichlorométhane à 20°C sont ajoutés 0,16mL d'acide trifluoroacétique contenant 10% d'anisole et la réaction est agitée 2h.

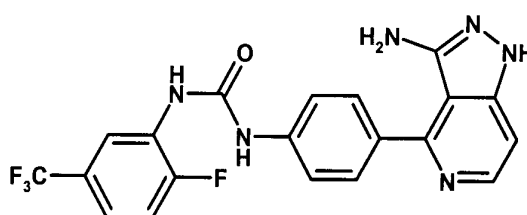
25 Les milieux réactionnels rouge-brun sont réunis et concentrés sous pression réduite donnant un solide rouge-orangé. Ce résidu est purifié sur colonne Biotage KP-Sil de 60Å SiO₂ 32-63µm pré-remplie (gradient dichlorométhane / solution A, 95:5 à 90:10 puis 70:30; solution A = dichlorométhane / méthanol / ammoniacque, 38 :17 :2). On obtient un produit que l'on reprend dans de l'acétate d'éthyle et qu'on lave à l'eau pour éliminer du trifluoroacétate d'ammonium. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, on obtient 58mg d'une poudre jaune beige de 1-[5-(3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée, dont les caractéristiques sont les suivantes :

35 Spectre IR (KBr) : 3209; 1708; 1610; 1571; 1441; 1376; 1302; 1250; 1168; 1119; 1071; 822 et 616 cm⁻¹

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 4,70 (s large, 2H) ; 7,00 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 7,45 (dm, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,55 (t large, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,65 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,06 (dd, $J = 2,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 8,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 8,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 8,67 (dd, $J = 2,5$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 10,15 (s large, 1H) ; 11,15 (m très étalé, 1H) ; 12,35 (m étalé, 1H)
 5 PF = $>260^\circ\text{C}$ (Köfler).

Exemple 3

1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



10

3-Amino-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-ol

Un mélange de 1,2g de 2-hydroxy-4-méthoxy-nicotinonitrile et de 30mL d'hydrate d'hydrazine est porté à 140°C pendant 18h dans une bombe. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec. Le résidu est repris dans l'éther éthylique, et la suspension résultante est filtrée. On obtient 1,1g de 3-amino-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-ol sous l'aspect d'un solide gris.
 15

SM : $150^+ = \text{M}^{+\circ}$; PF = 240°C déc. (Köfler).

4-Bromo-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-ylamine

A 3,5g de POBr_3 fondu à 45°C , on ajoute 0,4g de 3-amino-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-ol, puis la suspension est portée à 70°C pendant 4h. On laisse refroidir et on hydrolyse, avec précaution, avec une solution de bicarbonate de sodium. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est isolée et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite. On obtient 0,33g de 4-bromo-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-ylamine sous l'aspect d'un solide crème.
 20
 25

SM : $212^+ = \text{M}^{+\circ}$; PF = 230°C déc. (Köfler).

1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

A une solution de 53mg de 4-bromo-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-ylamine dans 6mL de dioxane, on ajoute 127mg de 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée, 60mg de bicarbonate de sodium dans 1,8mL d'eau et 30mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. La réaction est chauffée dans un bain à 100°C pendant 2h. On laisse refroidir puis on ajoute de l'acétate d'éthyle. Le mélange est lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié sur colonne Biotage KP-Sil de 60Å SiO₂ 32-63µm pré-remplie (gradient dichlorométhane / solution A, 90:10 à 70:30; solution A = dichlorométhane / méthanol / ammoniacale, 38:17:2). On obtient 34mg de 1-[4-(3-amino-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)-phényle]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée solide de couleur crème, dont les caractéristiques sont les suivantes :

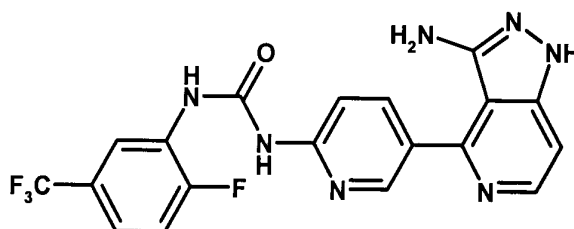
SM : 431⁺ = MH⁺

Spectre IR (KBr) : 3354; 1717; 1605; 1542; 1442; 1339; 1313; 1181; 1119; 816 et 615 cm⁻¹

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 4,72 (s large, 2H) ; 7,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,41 (m large, 1H) ; 7,51 (t large, J = 9,5 Hz, 1H) ; de 7,59 à 7,72 (m, 4H) ; 8,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,65 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,96 (s large, 1H) ; 9,37 (s, 1H) ; 12,1 (s large, 1H).

Exemple 4

1-[5-(3-Amino-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



1-[5-(3-Amino-1h-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

A une solution de 106mg de 4-bromo-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-ylamine dans 10mL de dioxane, on ajoute 252mg de 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-

phényl)-3-[5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urée, 120mg de bicarbonate de sodium dans 3mL d'eau, et 60mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. La réaction est chauffée dans un bain à 100°C pendant 2h. On laisse refroidir puis on ajoute de l'acétate d'éthyle et le mélange est lavé avec de l'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, puis on concentre sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié sur colonne Biotage KP-Sil de 60Å SiO₂ 32-63µ pré-remplie (gradient dichlorométhane / solution A, 90:10 à 70:30; solution A = dichlorométhane / méthanol / ammoniacque, 38:17:2). On obtient 35mg d'un solide jaune de 1-[5-(3-amino-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée, dont les caractéristiques sont les suivantes :

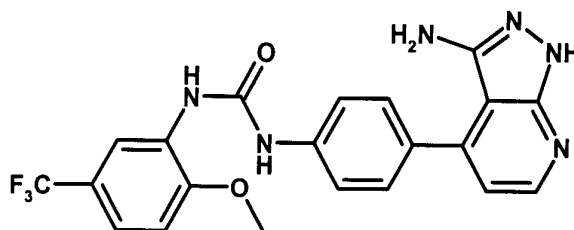
SM : 432⁺ = MH⁺

Spectre IR (KBr) : 3404; 3224; 1693; 1609; 1572; 1441; 1340; 1300; 1246; 1119; 819 et 615 cm⁻¹

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 4,88 (s large, 2H) ; 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 7,44 (m large, 1H) ; de 7,50 à 7,53 (m, 2H) ; 8,15 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 8,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 8,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,70 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 10,15 (s large, 1H) ; 11,3 (m très étalé, 1H) ; 12,2 (s large, 1H).

Exemple 5

1-[4-(3-Amino-1h-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



25 1-(2-Méthoxy-4-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée

A une solution de 1g de 2-méthoxy-4-(trifluorométhyl)aniline et de 128mg de 4-diméthylaminopyridine dans 150mL de tétrahydrofurane et 1,5mL de triéthylamine est ajouté, à 20°C, 1,28g de 2-(4-isocyanato-phényl)-4,4,5,5-

tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane. Après 4h, la réaction est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite. l'huile jaune résiduelle est purifiée sur
 5 colonne biotage kp-sil de 60à sio₂ 32-63µm pré-remplie (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 8 : 2). On obtient une poudre jaune pale qui est reprise dans du méthanol. Il se forme un insoluble blanc qui est séparé par filtration, puis le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite pour donner 0,47g de
 10 poudre jaune pale de 1-(2-méthoxy-4-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée.

SM : 437⁺ = MH⁺

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,30 (s : 12H) ; 3,99 (s : 3H) ; 7,22 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,34 (dd, J = 9 et 1 Hz : 1H) ; 7,50 (d , J = 9 : 2H) ; 7,63 (d , J = 9 Hz : 2H) ; 8,56 (mt : 2H) ; 9,58 (s : 1H).

15 Dérivés di-boc et tri-boc du 1-[4-(3-cyano-2-hydrazino-pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

A une solution de 0,27g de N, N', N'-(3-cyano-4-iodo-pyridin-2-yl)-hydrazine-tricarboxylate de tri-tert-butyle dans 14mL de dioxane, à 20°C, sont ajoutés 273mg de 1-(2-méthoxy-4-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-
 20 1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée. A cette solution, on ajoute une solution de 114mg de bicarbonate de sodium dans 4mL d'eau, puis 51mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. La réaction est chauffée au reflux à 100°C pendant 2,5h. La solution jaune-clair est refroidie, puis on ajoute de l'acétate d'éthyle. Le mélange est lavé avec de l'eau puis de la saumure. La
 25 phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite. La résine jaune orange obtenue est purifiée sur colonne biotage kp-sil de 60à SiO₂ 32-63µm pré-remplie (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 7 : 3, puis dichlorométhane / solution a, 9:1; solution a = dichlorométhane / méthanol / ammoniacale, 38:17:2). On obtient 0,33g de
 30 poudre jaune d'un mélange de dérivés di-boc et tri-boc du 1-[4-(3-cyano-2-hydrazino-pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée.

1-[4-(3-Amino-1h-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

A une solution de 272mg d'un mélange de dérivés di-boc et tri-boc du 1-[4-(3-cyano-2-hydrazino-pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée dans 7,7mL de dichlorométhane à 20°C, on ajoute 0,62mL d'acide trifluoroacétique contenant 10% d'anisole. Après 3h d'agitation, le milieu rouge-orange est concentré à sec sous pression réduite. L'huile rouge-orange résiduelle est purifiée sur colonne Biotage KP-Sil de 60Å SiO₂ 32-63µm pré-remplie (gradient dichlorométhane / solution A, 90:10 à 70:30; solution A = dichlorométhane / méthanol / ammoniacque, 38:17:2). On obtient une poudre jaune beige qui est reprise dans l'acétate d'éthyle. La solution est lavée à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite pour donner 61mg d'une poudre jaune de 1-[4-(3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée, dont les caractéristiques sont les suivantes :

SM : 443⁺ = MH⁺

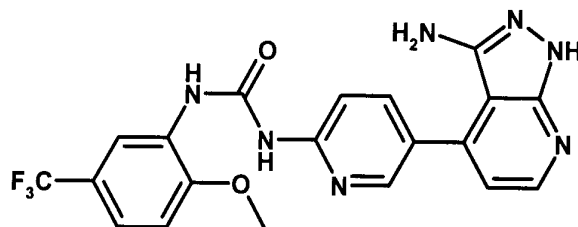
15 Spectre IR (KBr) : 3380; 1706; 1675; 1600; 1539; 1314; 1269; 1134; 1117; 822 et 622 cm⁻¹

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 3,99 (s, 3H) ; 4,59 (s large, 2H) ; 6,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,34 (dd large, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,55 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,66 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; de 8,56 à 8,61 (m, 2H) ; 9,66 (s, 1H) ; 12,25 (s large, 1H) .

PF = >260°C. (Köfler).

Exemple 6

25 1-[5-(3-Amino-1h-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



1-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

3,32g de 2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenylamine dans 30mL de tétrahydrofurane sont ajoutés goutte-à-goutte à une solution de 1,8g de triphosgène dans 180mL de tétrahydrofurane à 0°C. 4,95mL de triéthylamine sont ensuite introduits et la réaction est agitée à cette température pendant 5 10min. On laisse remonter la température à 20°C et on agite pendant 1h15. On introduit ensuite goutte-à-goutte une solution de 3g de 2-amino-5-bromopyridine dans 30mL de THF. Après 16h, on filtre la suspension, puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau. On obtient un précipité insoluble blanc 10 qui est filtré, lavé à l'acétate d'éthyle puis séché sous vide. On obtient 3,3g de poudre blanche de 1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée.

SM : 390⁺ = MH⁺

15 1-(2-Méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urée

A une solution de 51mg de tricyclohexylphosphine dans 12mL de dioxane à 20°C sont ajoutés 30mg de bis(dibenzylidèneacétone)palladium. La solution brun-violette est agitée pendant 30min, puis, on ajoute 500mg de 1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée et 190mg d'acétate 20 de potassium. La suspension est chauffée au reflux pendant 3h15 puis la solution rouge-violette est refroidie à 20°C et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient un résidu gris-vert qui est lavé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau. La phase organique est filtrée, et le filtrat jaune est concentré sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est repris dans du 25 méthanol. Il se forme un précipité qui est filtré et lavé par du méthanol et de l'acétate d'éthyle. On obtient 244mg de poudre jaune pale de 1-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urée.

SM : 437⁺ = M⁺

30 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,32 (s : 12H) ; 4,03 (s : 3H) ; 7,25 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 7,34 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,39 (dd, J = 9,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,96 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 8,52 (d, J = 1 Hz : 1H) ; 8,63 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 10,20 (s : 1H) ; 11,50 (s large : 1H).

Derivés di-boc et tri-boc de la 1-(3'-cyano-2'-hydrazino-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

234mg de 1-(2-Méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urée sont ajoutés à 20°C à une solution
 5 de 0,3g de N, N', N'-(3-cyano-4-iodo-pyridin-2-yl)-hydrazine-tricarboxylate de tri-tert-butyle dans 16,5mL de dioxane. On ajoute ensuite une solution de 126mg de bicarbonate de sodium dans 4,5mL d'eau, suivi de 57mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. La suspension jaune obtenue est chauffée au reflux à 100°C pendant 2,5h. Après refroidissement, on ajoute de
 10 l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau puis de la saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite. La résine jaune-orange résiduelle est purifiée sur colonne biotage kp-sil de 60Å SiO₂ 32-63µm pré-remplie (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 7 : 3, puis dichlorométhane / solution A, 95:5;
 15 solution A = dichlorométhane / méthanol / ammoniac, 38:17:2). On obtient 265mg d'un mélange de dérivés di-boc et tri-boc du 1-(3'-cyano-2'-hydrazino-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée sous forme d'une poudre jaune.

20 1-[5-(3-Amino-1h-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

0,8mL d'acide trifluoroacétique contenant 10% d'anisole sont ajoutés à 20°C à une solution de 242mg d'un mélange de dérivés di-boc et tri-boc du 1-(3'-cyano-2'-hydrazino-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée dans 7mL de dichlorométhane. Après 2,5h d'agitation, le milieu
 25 réactionnel rouge-orange est concentré à sec sous pression réduite. L'huile rouge-orange résiduelle est purifiée sur colonne Biotage KP-Sil de 60Å SiO₂ 32-63µm pré-remplie (gradient dichlorométhane / solution A, 90:10 à 70:30; solution A = dichlorométhane / méthanol / ammoniac, 38:17:2). On obtient 130mg d'une poudre jaune beige de 1-[5-(3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée, dont les
 30 caractéristiques sont les suivantes :

SM : 444⁺ = MH⁺

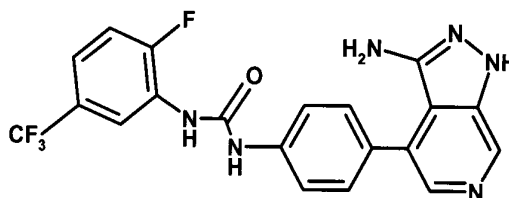
Spectre IR (KBr) : 3420; 3219; 1684; 1613; 1586; 1438; 1303; 1271; 1247; 1136; 834 et 622 cm⁻¹

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 4,02 (s, 3H) ; 4,72 (m très étalé, 2H) ; 7,01 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,37 (dd large, $J = 2,0$ et 8,5 Hz, 1H) ; 7,48 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,03 (dd, $J = 2,5$ et 8,5 Hz, 1H) ; 8,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 8,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 8,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 10,2 (s, 1H) ; 11,5 (m très étalé, 1H) ; 12,35 (s large, 1H) .

PF = $>260^\circ\text{C}$. (Köfler).

Exemple 7

10 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-phényle]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



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

A une solution de 346mg de 3,5-dichloro-isonicotinonitrile et de 959mg de 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée dans 24mL de dioxane sont ajoutés 462mg de NaHCO_3 dans 14,4mL d'eau. Puis, 462mg de tértakis(triphénylphosphine)palladium sont ajoutés et la réaction est chauffée au reflux 5h puis laissée une nuit à 20°C . Ensuite, 20mL d'eau sont ajoutés et le mélange extrait avec 2X60mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. L'huile marron est purifiée sur une cartouche Merck de 30g de SiO_2 15-40 μm pré-remplie (dichlorométhane puis dichlorométhane / méthanol, 99:1). On obtient 290mg de cristaux jaunes de 1-[4-(5-chloro-4-cyano-pyridin-3-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée.

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 435$ [MH^+]

Spectre RMN ^1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 déplacements chimiques (δ en ppm) - solvant : (DMSO-d_6) référencé à 2,50 ppm à la température de 303K :

7,41 (m, 1H) ; 7,51 (dd, J = 8,5 et 10,5 Hz, 1H) ; 7,68 (s large, 4H) ; 8,62 (dd, J = 2,0 et 7,0 Hz, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 8,94 (s, 1H) ; 9,04 (m étalé, 1H) ; 9,49 (m étalé, 1H) .

5 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

A une solution de 145mg de 1-[4-(5-chloro-4-cyano-pyridin-3-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée dans 2mL de EtOH à 20°C sont ajoutés 0,05mL d'hydrate d'hydrazine. La réaction est portée au reflux pendant 5h30. La réaction est incomplète et on rajoute 1mL d'EtOH et 0,05mL d'hydrate
10 d'hydrazine et le reflux maintenu 18h30 supplémentaires. On laisse revenir à 20°C et on concentre sous courant d'azote. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice : cartouche Merck de 30g de SiO₂ 15-40µm pré-remplie (dichlorométhane ; puis dichlorométhane / méthanol, 95:5 ; puis dichlorométhane / méthanol, 1:1 ; puis dichlorométhane / méthanol / NH₄OH,
15 82:15:3). On récupère une huile beige impure que l'on chromatographie à nouveau dans les mêmes conditions. Le produit est toujours impur et il est purifié par HPLC préparative basic : conditions : colonne: Nucleodur Gravity C18 5µm (N° cat Macherey Nagel: 762101 ; série 4055902; batch 3044) ; débit : 20mL/min ; détection 254nm (UV118, Gilson) ; gradient de 10 à 95%
20 d'acétonitrile dans de l'eau contenant du formiate d'ammonium à 10mM selon le protocole suivant : (t (min.) : acétonitrile (%)) : 0 : 10 ; 2 : 10 ; 25 : 95 ; 33 : 95 ; 34 : 10 . On obtient 19mg d'une poudre jaune de 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée.

PF = 196°C (Koffler)

25 Spectre MS (ES⁺) : m/z = 431 [MH⁺]

Spectre RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400, déplacements chimiques (δ en ppm) - solvant (DMSO-d₆) référencé à 2,50 ppm à 303K : 4,61 (s, 2H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,50 (m, 3H) ; 7,66 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,94 (s, 1H) ; 8,63 (dd, J = 2,0 et 7,0 Hz, 1H) ; 8,74 (s, 1H) ; 9,10 (m
30 étalé, 1H) ; 9,51 (s, 1H) ; 12,3 (m étalé, 1H) .

IR : (KBr): 1610; 1531; 1443; 1340; 1314; 1265; 1195; 1166; 1118; 1069; 820 & 615 cm⁻¹

Détermination de l'activité des composés – Protocoles expérimentaux

1. FAK

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

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

L'activité kinase est déterminée en incubant l'enzyme (6.6 µg/mL) avec différentes concentrations de composé à tester dans un tampon 50 mM Hepes pH = 7,2, 10 mM MgCl₂, 100 µM Na₃VO₄, 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

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 % 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
- 5 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
- 10 200 mM EDTA. Le tampon d'incubation est retiré, et les puits sont lavés trois fois avec 300 µl de PBS. La radioactivité est mesurée dans chaque puits en utilisant un compteur de radioactivité Top Count NXT (Packard).
- Le bruit de fond est déterminé par la mesure de la radioactivité dans quatre puits différents contenant l'ATP radioactif et le substrat seul.
- Un contrôle d'activité totale est mesuré dans quatre puits différents contenant
- 15 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.
- 20 Le composé SU5614 (Calbiochem) (1 µM) est inclus dans chaque plaque comme contrôle d'inhibition.

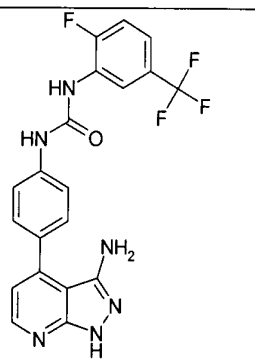
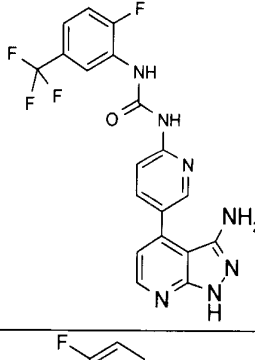
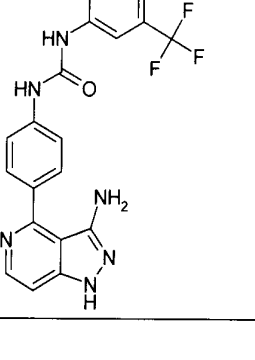
3. Tie2

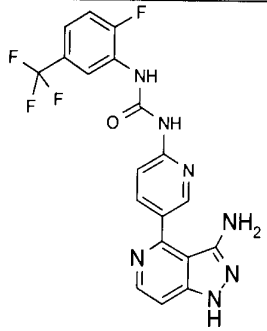
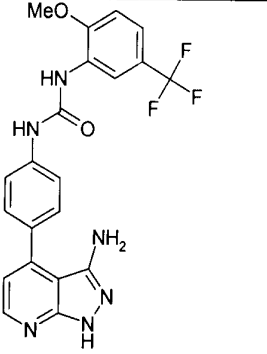
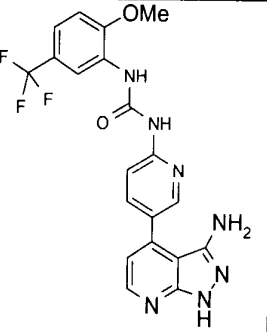
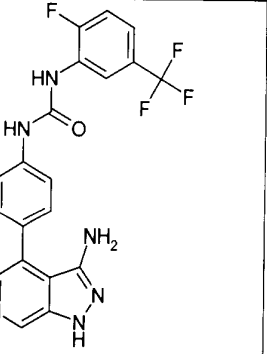
- La séquence codante de Tie2 humain correspondant aux acides aminés du domaine intracellulaire 776-1124 a été générée par PCR en utilisant le cDNA
- 25 isolé de placenta humain comme modèle. Cette séquence a été introduite dans un vecteur d'expression *baculovirus* pFastBacGT sous forme de protéine de fusion GST.
- L'effet inhibiteur des molécules est déterminé dans un test de phosphorylation de PLC par Tie2 en présence de GST-Tie2 purifiée à environ
- 30 80% d'homogénéité. Le substrat est composé des fragments SH2-SH3 de la PLC exprimée sous forme de protéine de fusion GST.
- 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,
- 35 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 μ l de solution contenant 2 μ g de GST-PLC, 2 μ M d'ATP froid et 1 μ Ci d' 33 P[ATP]. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 μ l) d'EDTA à 200 mM. Après élimination du tampon d'incubation, les puits sont lavés trois fois avec 300 μ l de PBS. La radioactivité est mesurée sur un MicroBeta1450 Wallac.

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

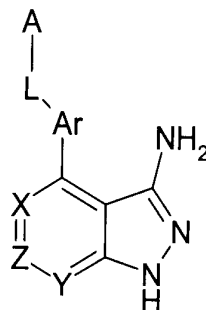
Résultats : Tableau 1 :

Structure	exemple	FAK	KDR	TIE2
		IC 50 (nM)	IC 50 (nM)	IC 50 (nM)
	1	264	50	8
	2	150	940	23
	3	73	33	5

	4	80	218	4
	5	286	49	15
	6	190	1855	27
	7	—	36	9

REVENDEICATIONS

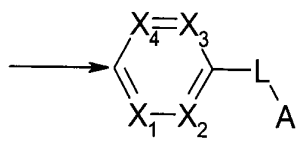
1. Produit répondant à la formule (I) suivante :



Formule (I)

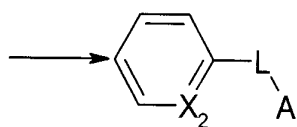
- 5 dans laquelle :
- 1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué ;
- 10 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par : liaison, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH;
- 15 3) L'un de X, Y et Z est choisi parmi N et NO, et deux autres de Z, Y et X sont C(R₅) et C(R₆);
- 20 4) R₅ et R₆ sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : H, halogène, R₂, CN, O(R₂), OC(O)(R₂), OC(O)N(R₂)(R₃), OS(O₂)(R₂), N(R₂)(R₃), N=C(R₂)(R₃), N(R₂)C(O)(R₃), N(R₂)C(O)O(R₃), N(R₄)C(O)N(R₂)(R₃), N(R₄)C(S)N(R₂)(R₃), N(R₂)S(O₂)(R₃), C(O)(R₂), C(O)O(R₂), C(O)N(R₂)(R₃), C(=N(R₃))(R₂), C(=N(OR₃))(R₂), S(R₂), S(O)(R₂), S(O₂)(R₂), S(O₂)O(R₂), S(O₂)N(R₂)(R₃) ; dans lequel chaque R₂, R₃, R₄ est indépendamment sélectionné dans le
- 25 groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, alkylène, alkylène substitué, alkynyle substitué ; dans lequel R₂ et R₃ peuvent être liés entre eux pour former un cycle de 4 à 8
- 30 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S.

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



- 5 dans lequel chaque X1, X2, X3 et X4 est indépendamment choisi parmi N et C-R11, dans lequel R11 a la même définition que R5.

3. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que Ar-L-A est :



, dans lequel X2 est choisi parmi N, C-CH₃, CF et CH.

4. Produit selon la revendication 2 ou la revendication 3, caractérisé en ce que R11 est sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, méthyle, NH₂, OCF₃, et CONH₂.
- 10 5. Produit selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que R5 et R6 sont indépendamment sélectionnés parmi H, halogène, OMe et méthyle.
6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que R5 et R6 sont
- 15 sélectionnés parmi H et F.
7. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que L-A est choisi parmi NH-CO-NH-A et NH-SO₂-A.
8. Produit selon la revendication 7 caractérisé en ce que L-A est NH-CO-NH-A.
- 20 9. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que A est sélectionné dans le groupe constitué par phényle, pyridyle, pyrimidyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, oxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué.
- 25 10. Produit selon la revendication 9, caractérisé en ce que A est choisi parmi phényle, pyrazolyle et isoxazolyle ; éventuellement substitué.

11. Produit selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisé en ce que A est substitué par un premier substituant sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkyle halogène, (C2-C6)alkylène, (C2-C6)alkynyle, aryle, halogène, hétéroaryle, O-(C1-C6)alkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-(C1-C6)alkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle.
12. Produit selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, caractérisé en ce que A est substitué par un deuxième substituant sélectionné dans le groupe constitué par F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), (C1-C3)alkyle-OH, (C1-C3)alkyle-N(R8)(R9), (C1-C3)alkyle-(R10), (C1-C3)alkyle-COOH, N(R8)(R9) ; dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyleNH₂, (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO₃M ; dans lequel lorsque R8 et R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle de 5 à 7 chaînons comportant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S ; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K ; et dans lequel R10 est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.
13. Produit selon l'une quelconque des revendications 7 à 12, caractérisé en ce que A est phényle ou isoxazolyle substitué par halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, O-(C1-C4)alkyle, S-(C1-C4)alkyle, O-(C1-C4)alkyle halogéné, S-(C1-C4)alkyle halogéné.
14. Produit selon la revendication 13, caractérisé en ce que A est 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényle ou 2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényle.
15. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
- 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée ;
- 1-[5-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée ;
- 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée ;

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



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

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

N° d'enregistrement
national

FA 670847
FR 0507505

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 2005/007653 A (AVENTIS PHARMA S.A) 27 janvier 2005 (2005-01-27) 4th compound on p.76* revendications 1,22 * -----	1-22	C07D471/04 C07D231/38 C07D213/72 A61K31/437 A61P35/00
A	WO 03/045949 A1 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C., UK) 5 juin 2003 (2003-06-05) * revendication 1; tableau 1 * -----	1-19,21, 22	
A	WITHERINGTON, JASON ET AL: "5-Aryl-pyrazolo[3,4-b]pyridines: potent inhibitors of glycogen synthase kinase -3 (GSK-3)" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS , 13(9), 1577-1580 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, 2003, XP002285189 * composé 1 * -----	1-19,21, 22	
A	US 6 562 811 B1 (LOWINGER, TIMOTHY B. ET AL) 13 mai 2003 (2003-05-13) exemple 5-1, col. 124 -----	1-22	
E	WO 2005/110410 A2 (ABBOTT LABORATORIES, USA) 24 novembre 2005 (2005-11-24) * page 168; exemple 168 * -----	1-22	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C07D
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		27 février 2006	Schuemacher, A
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		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	
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			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0507505 FA 670847**

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 27-02-2006

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 2005007653 A	27-01-2005	US 2005096345 A1	05-05-2005
WO 03045949 A1	05-06-2003	AU 2002352142 A1	10-06-2003
US 6562811 B1	13-05-2003	AU 8987301 A	02-04-2002
		AU 8987501 A	02-04-2002
		AU 9185201 A	02-04-2002
		BG 107632 A	28-11-2003
		BR 0114073 A	17-06-2003
		CA 2422923 A1	28-03-2002
		CN 1476442 A	18-02-2004
		EE 200300113 A	15-02-2005
		WO 0224679 A1	28-03-2002
		WO 0224651 A1	28-03-2002
		WO 0224693 A1	28-03-2002
		EP 1326856 A1	16-07-2003
		HR 20030306 A2	30-04-2005
		HU 0303124 A2	29-12-2003
		JP 2002114777 A	16-04-2002
		MA 25836 A1	01-07-2003
		MX PA03002491 A	06-12-2004
		NO 20031307 A	21-03-2003
		NZ 524811 A	29-10-2004
		PL 361811 A1	04-10-2004
		SK 3452003 A3	08-01-2004
		US 6984649 B1	10-01-2006
		ZA 200302226 A	23-03-2004
WO 2005110410 A2	24-11-2005	AUCUN	

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande

FA 670847
FR 0507505

Bien que les revendications 19 et 20 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit à la composition.
