

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11) N° de publication :

2 845 382

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21) N° d'enregistrement national :

02 12188

51) Int Cl⁷ : C 07 D 231/56, A 61 K 31/416, 31/4439, 31/497,
A 61 P 37/00, 31/00, 35/00, 19/00, C 07 D 401/12, 401/14 //
(C 07 D 401/12, 231:00, 215:04) (C 07 D 401/12, 231:00,
213:06) (C 07 D 401/14, 231:00, 213:06) (C 07 D 417/12,
231:00, 285:00)

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 02.10.02.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 09.04.04 Bulletin 04/15.

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) : SANOFI-SYNTHELABO Société ano-
nyme — FR.

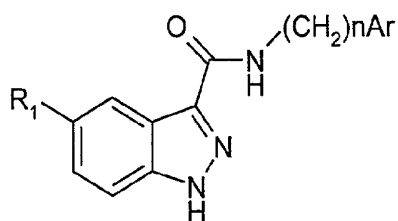
72) Inventeur(s) : D'ORCHYMONT HUGUES, VAN
HIJFTE LUC et ZIMMERMANN ANDRE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

54) DERIVES D'INDAZOLECARBOXAMIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN
THERAPEUTIQUE.

57) Composé répondant à la formule générale générale
(I):



dans laquelle, R₁ représente un atome d'hydrogène,
d'halogène, un NH₂, NHR₂, NHCOR₂, NO₂, CN, CH₂NH₂,
CH₂NHR₂; ou bien R₁ représente un phényle éventuelle-
ment substitué par un ou deux substituants choisis parmi un
atome d'halogène, un OH, C₁₋₆ alkyle, C₁₋₆alcoxy, NH₂,
NHR₂, NR₂R₃; ou bien R₁ représente un hétéroaromatique
éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants
choisis parmi un hétéroaromatique, C₁₋₆ alkyle, un NH₂,
NHR₂, NHCOR₂, CONH₂, CONHR₂, CH₂XR₂ où X repré-
sente un atome choisi parmi O, N et S; Ar représente un
groupe phényle éventuellement substitué par un ou deux

substituants choisis parmi un atome d'halogène, un C₁₋₆
alkyle, C₁₋₆ thioalkyle, C₁₋₆ alcoxy, CH₂OH, phénoxy, NH₂,
NHR₂, NR₂R₃, CN, SO₂NH₂, SO₂NHR₂, COOH, COOR₂,
CONH₂, CONHR₂; ou bien Ar représente un hétéroaroma-
tique, éventuellement substitué par un ou deux substituants
choisis parmi un atome d'halogène, un COOH, C₁₋₆ alkyle,
C₁₋₆ alcoxy; R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de
l'autre un C₁₋₆ alkyle éventuellement substitué par un phé-
nyle ou un hétéroaromatique; ou R₂ et R₃ représentent in-
dépendamment l'un de l'autre un phényle ou un
hétéroaromatique; n représente 0, 1, 2 ou 3.; à l'état de ba-
se, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat. Ap-
plication en thérapeutique.

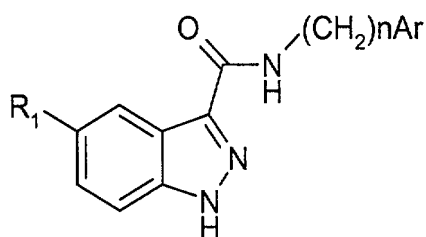
FR 2 845 382 - A1



Dérivés d'indazolecarboxamides, leur préparation et leur utilisation en thérapeutique

L'invention a pour objet des dérivés de 1*H*-indazole-3-carboxamides, leur
5 préparation et leur utilisation en thérapeutique.

La présente invention a pour premier objet des composés répondant à la
formule générale (I) :



10

dans laquelle,

R_1 représente

un atome d'hydrogène, d'halogène, un NH_2 , NHR_2 , $NHCOR_2$, NO_2 , CN ,
 CH_2NH_2 , CH_2NHR_2 ;

15 ou bien R_1 représente un phényle éventuellement substitué par un ou deux
substituants choisis parmi un atome d'halogène, un OH , C_{1-6} alkyle, C_{1-6}
alcoxy, NH_2 , NHR_2 , NR_2R_3 ;

ou bien R_1 représente un hétéroaromatique éventuellement substitué par un
ou plusieurs substituants choisis parmi un hétéroaromatique, C_{1-6} alkyle, un
20 NH_2 , NHR_2 , $NHCOR_2$, $CONH_2$, $CONHR_2$, CH_2XR_2 où X représente un atome
choisi parmi O , N et S ;

Ar représente

un groupe phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants
choisis parmi un atome d'halogène, un C_{1-6} alkyle, C_{1-6} thioalkyle, C_{1-6}
25 alcoxy, CH_2OH , phénoxy, NH_2 , NHR_2 , NR_2R_3 , CN , SO_2NH_2 , SO_2NHR_2 ,
 $COOH$, $COOR_2$, $CONH_2$, $CONHR_2$;

ou bien Ar représente un hétéroaromatique, éventuellement substitué par un
ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un $COOH$, C_{1-6}
alkyle, C_{1-6} alcoxy ;

30 R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un C_{1-6} alkyle
éventuellement substitué par un phényle ou un hétéroaromatique ; ou R_2 et
 R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un phényle ou un
hétéroaromatique ;

n représente 0, 1, 2 ou 3.

Les composés suivants ne font pas partie de l'invention :

- N-(2-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - 5 - N-(2-chlorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(4-thiométhylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-phényl-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(4-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - 10 - N-(3-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(3,4-dichlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2-méthylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2-méthoxyphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2-phényléthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - 15 - N-(3,4-diméthoxyphényléthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(3-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(4-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(3,4-diméthoxyphényléthyl)-3-indazolecarboxamide
 - 20 - N-(3-chloro-4-thiométhylphényl)-5-amino-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-[3-(2,6-diméthylphényl)propyl]-5-nitro-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-[3-(2-pyridinyl)propyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(4-méthoxyphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 25 Parmi les composés de formule générale (I), une première famille de composés préférés est constituée des composés pour lesquels :
- R₁ représente
- un atome d'hydrogène, d'halogène, un NH₂, NHR₂, NHCOR₂, NO₂, CN, CH₂NH₂, CH₂NHR₂;
- 30 ou bien R₁ représente un phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un OH, C₁₋₄ alkyle, C₁₋₆ alcoxy, NH₂, NHR₂, NR₂R₃;
- ou bien R₁ représente un hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un hétéroaromatique, C₁₋₆ alkyle, un
- 35 NH₂, NHR₂, NHCOR₂, CONH₂, CONHR₂, CH₂XR₂ où X représente un atome choisi parmi O, N et S ; et/ou
- Ar représente

- un phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un C₁₋₆ alkyle, C₁₋₆ thioalkyle, C₁₋₆ alcoxy, CH₂OH, phénoxy, NH₂, NHR₂, NR₂R₃, CN, SO₂NH₂, SO₂NHR₂, COOH, COOR₂, CONH₂, CONHR₂ ;
- 5 ou bien Ar représente un hétéroaromatique, éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un COOH, un C₁₋₆ alkyle, un C₁₋₆ alcoxy ; et/ou
- R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un C₁₋₆ alkyle éventuellement substitué par un phényle ou un hétéroaromatique ou R₂
- 10 représente un phényle ou un hétéroaromatique ; et/ou
- n représente 0, 1, 2 ou 3 ;
- avec la condition que
- quand R₁ représente un atome d'hydrogène
- si n représente 0 et Ar est un phényle, alors le phényle est obligatoirement
- 15 substitué tel que défini ci-dessus, les substituants méthyle, méthoxy, thiométhyle, atome de chlore étant exclus ;
- si n représente 1, alors Ar n'est ni un phényle substitué par un atome de chlore, ni un pyridyle non substitué ;
- si n représente 2 et Ar est un phényle, alors le phényle est obligatoirement
- 20 substitué tel que défini ci-dessus, le substituant méthoxy étant exclu ;
- si n représente 3, alors Ar n'est pas un pyridyle non substitué ;
- quand R₁ représente un NH₂
- si n représente 0 et Ar est un phényle, alors le ou les substituants du phényle ne peuvent être choisis parmi un thiométhyle ou un atome de
- 25 chlore ;
- quand R₁ représente un NO₂
- si n représente 3 et Ar est un phényle, alors le ou les substituants du phényle de Ar ne peuvent être un méthyle .
- 30 Parmi les composés de formule générale (I), une seconde famille de composés préférés est constituée des composés pour lesquels :
- quand R₁ représente un atome d'hydrogène,
- alors Ar représente
- un phényle substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome de
- 35 brome ou d'iode, un C₂₋₆ alkyle, C₂₋₆ thioalkyle, C₂₋₆ alcoxy, CH₂OH, phénoxy, NH₂, NHR₂, NR₂R₃, CN, SO₂NH₂, SO₂NHR₂, COOH, COOR₂, CONH₂, CONHR₂ ;

- ou bien Ar représente un hétéroaromatique choisi parmi un pyrrole, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle, pyridazinyle, pirimidinyle, pyrazinyle, indolyle, indazolyle, quinolinyle, isoquinolinyle, éventuellement substitué par un ou deux substituants ; ou Ar représente un
- 5 pyridinyle substitué par un ou deux substituants ; les substituants étant choisis parmi un atome d'halogène, un COOH, un C₁₋₆ alkyle, un C₁₋₆ alcoxy ; et/ou
- R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un C₁₋₆ alkyle éventuellement substitué par un phényle ou un hétéroaromatique ; ou R₂ et
- 10 R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un phényle ou un hétéroaromatique ; et/ou
- n représente 0, 1, 2 ou 3 ;
- quand R₁ représente un atome d'halogène, un NH₂, NHR₂, NHCOR₂, NO₂, CN, CH₂NH₂, CH₂NHR₂ ;
- 15 ou bien R₁ représente un phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un OH, C₁₋₆ alkyle, C₁₋₆ alcoxy, NH₂, NHR₂, NR₂R₃ ;
- ou bien R₁ représente un hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un hétéroaromatique, C₁₋₆ alkyle , un
- 20 NH₂, NHR₂, NHCOR₂, CONH₂, CONHR₂, CH₂XR₂ où X représente un atome choisi parmi O, N et S ;
- alors Ar représente
- un phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome de brome ou d'iode, un C₂₋₆ alkyle, C₂₋₆ thioalkyle, C₁₋₆
- 25 alcoxy, CH₂OH, phénoxy, NH₂, NHR₂, NR₂R₃, CN, SO₂NH₂, SO₂NHR₂, COOH, COOR₂, CONH₂, CONHR₂ ;
- ou bien Ar représente un hétéroaromatique, éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un COOH, un C₁₋₆ alkyle, un C₁₋₆ alcoxy ; et/ou
- 30 R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un C₁₋₆ alkyle éventuellement substitué par un phényle ou un hétéroaromatique ; ou R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un phényle ou un hétéroaromatique ; et/ou
- n représente 0, 1, 2 ou 3.
- 35 Parmi les composés de formule générale (I), une troisième famille de composés préférés est constituée des composés pour lesquels :
- quand R₁ représente un atome d'hydrogène,

- alors Ar représente
un phényle substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome de brome, un CH₂OH, phénoxy, NH₂, NHR₂, NR₂R₃, CN, SO₂NH₂, COOH, COOR₂, CONH₂ ;
- 5 ou bien Ar représente un hétéroaromatique choisi parmi un imidazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle, pyrazinyle, indolyle, indazolyle, quinolinyle, isoquinolinyle, éventuellement substitué par un ou deux substituants ; ou Ar représente un pyridinyle substitué par un ou deux substituants ; les substituants étant choisis parmi un atome d'halogène, plus particulièrement un chlore, un
- 10 COOH, un C₁₋₆ alkyle, plus particulièrement un méthyle, un C₁₋₆ alcoxy, plus particulièrement un méthoxy ; et/ou
- R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un C₁₋₆ alkyle, plus particulièrement un méthyle ou un éthyle ; ou R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un phényle ; et/ou
- 15 n représente 0, 2 ou 3 ;
- quand R₁ représente un atome d'halogène, plus particulièrement un brome ou un iode, un NH₂, NHCOR₂, NO₂, CN, CH₂NH₂ ;
ou bien R₁ représente un phényle ;
ou bien R₁ représente un hétéroaromatique, plus particulièrement un
- 20 pyridinyle ou un isoquinolinyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un hétéroaromatique, plus particulièrement un pyridinyle, un C₁₋₆ alkyle, plus particulièrement un méthyle, un NHR₂, NHCOR₂, CONH₂, CONHR₂, CH₂OR₂ ;
alors Ar représente
- 25 un phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi CN, SO₂NH₂, COOH ;
ou bien Ar représente un hétéroaromatique, plus particulièrement un pyridinyle ; et/ou
- R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un C₁₋₆ alkyle, plus
- 30 particulièrement un méthyle, éthyle ou 2-méthylpropyle, éventuellement substitué par un phényle ; ou R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un phényle ou un hétéroaromatique, plus particulièrement un pyridinyle ; et/ou
- n représente 0 ou 1.
- 35 A titre d'exemple de composés préférés, on peut citer les composés suivants :
- 1 : N-(3-imidazol-1-ylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide

- 2 : N-[2-(1*H*-Indol-3-yl)éthyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide
3 : N-(4-sulfamoylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
4 : N-(4-phénylaminophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
5 : N-(isoquinolin-5-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
5 6 : N-(1*H*-Indazol-5-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
7 : N-(4-bromophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
8 : N-(3-bromophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
9 : N-(2-cyanophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
10 10 : N-(3-méthoxyphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
10 11 : 4-[1*H*-indazole-3-carboxylamino]benzoate d'éthyle
12 : 3-[1*H*-indazole-3-carboxylamino]benzoate d'éthyle
13 : acide 3-[1*H*-indazole-3-carboxylamino]benzoïque
14 : acide 4-[1*H*-indazole-3-carboxylamino]benzoïque
15 : sel d'acide méthanesulfonique de N-(pyridin-3-yl)-1*H*-indazole-3-
15 carboxamide
16 : chlorhydrate de N-(pyridin-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
17 : N-(pyrazin-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
18 : N-(6-méthoxypyridin-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
19 : N-(2-méthylquinolin-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
20 20 : N-(6-chloropyridin-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
21 : acide 6-[1*H*-indazole-3-carboxylamino]nicotinique
22 : N-(3-thiométhylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
23 : N-(3-cyanophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
24 : N-(4-cyanophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
25 25 : N-(4-phénoxyphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
26 : N-(3-carbamoylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
27 : N-(4-carbamoylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
28 : N-(4-diméthylaminophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
29 : N-(3-diméthylaminophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
30 30 : N-(4-aminophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
31 : N-(2-aminophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
32 : N-(4-hydroxyméthylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
33 : N-[(1,3,4)-thiadiazol-2-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide
34 : chlorhydrate de N-(pyridin-4-yl)-5-pyridin-3-yl-1*H*-indazole-3-
35 carboxamide
35 35 : chlorhydrate de N-(pyridin-4-yl)-5-(4-méthyl-[3,4']-bipyridinyl-5-yl)-1*H*-
indazole-3-carboxamide

- 36** : N-(pyridin-4-yl)-5-(5-carbamoyl-4-méthylpyridin-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 37** : chlorhydrate de N-(pyridin-4-yl)-5-(4-méthyl-5-phénoxy-méthylpyridin-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 5 **38** : N-(pyridin-4-yl)-5-pyridin-4-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 39** : N-(pyridin-4-yl)-5-pyridin-2-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 40** : N-(pyridin-4-yl)-5-phényl-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 41** : N-(pyridin-4-yl)-5-isoquinolin-4-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 42** : N-(pyridin-3-ylméthyl)-5-isoquinolin-4-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 10 **43** : N-(3-cyanophényl)-5-isoquinolin-4-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 44** : N-(4-sulfamoylphényl)-5-isoquinolin-4-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 45** : acide 4-[5-(isoquinolin-4-yl)-1*H*-indazole-3-carbonylamino]benzoïque
- 46** : N-(pyridin-4-yl)-5-amino-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 47** : N-(pyridin-4-yl)-5-(3-méthylbutyrylamino)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 15 **48** : N-(pyridin-4-yl)-5-(3-phénylpropionylamino)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 49** : N-(pyridin-4-yl)-5-nitro-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 50** : N-(pyridin-4-yl)-5-iodo-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 51** : N-(pyridin-4-yl)-5-cyano-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 52** : Sel d'acide méthanesulfonique de N-(pyridin-4-yl)-5-aminométhyl-1*H*-
- 20 indazole-3-carboxamide
- 53** : N-(pyridin-4-yl)-5-bromo-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 54** : N-(pyridin-4-yl)-5-[4-méthyl-5-(pyridin-3-ylcarbamoyl)-pyridin-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 55** : N-(pyridin-4-yl)-5-[8-(3-phénylpropionylamino)isoquinolin-4-yl]-1*H*-
- 25 indazole-3-carboxylique
- 56** : chlorhydrate de N-(pyridin-4-yl)-5-{8-[(pyridin-3-carbonyl)amino]isoquinolin-4-yl}-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 57** : N-(pyridin-4-yl)-5-(8-benzylaminoisoquinolin-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 30 **58** : N-(pyridin-4-yl)-5-(8-benzoylaminoisoquinolin-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 59** : N-(pyridin-4-yl)-5-[5-(3-phénylpropionylamino)isoquinolin-4-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 60** : N-(pyridin-4-yl)-5-(5-benzoylaminoisoquinolin-4-yl)-1*H*-indazole-3-
- 35 carboxamide
- 61** : N-(pyridin-3-ylméthyl)-5-pyridin-4-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 62** : N-phényl-5-pyridin-4-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide

Dans le cadre de l'invention, on entend par :

- C_{t-z} où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 6, une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple C₁₋₆ une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 6 atomes de carbone ;
- 5 - alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié; par exemple, un groupe C₁₋₆ alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle...
- alcoxy, un groupe alkyloxy à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou
10 ramifiée ;
- thioalkyle, un groupe -S-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
- atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- hétéroaromatique : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 5 et 7
15 atomes de carbone et comprenant entre 1 et 3 hétéroatomes, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. A titre d'exemples de groupes hétéroaromatiques, on peut citer les groupes pyrrole, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle, pyridinyle, pyridazinyle, pirimidinyle, pyrazinyle, indolyle, indazolyle, quinolinyle, isoquinolinyle.

20

Les composés de formule générale (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par
25 exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule générale (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule générale (I) peuvent se trouver sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de
30 combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

On entend par groupe protecteur PG, un groupe permettant d'empêcher la réactivité d'une fonction ou position, lors d'une réaction chimique pouvant
35 l'affecter, et qui restitue la molécule après clivage selon des méthodes connues de l'homme du métier. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que les méthodes de protection et déprotection sont données, entre autres,

dans *Protective groups in Organic Synthesis*, Green et al., 2nd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York).

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des
5 composés de formule générale (I).

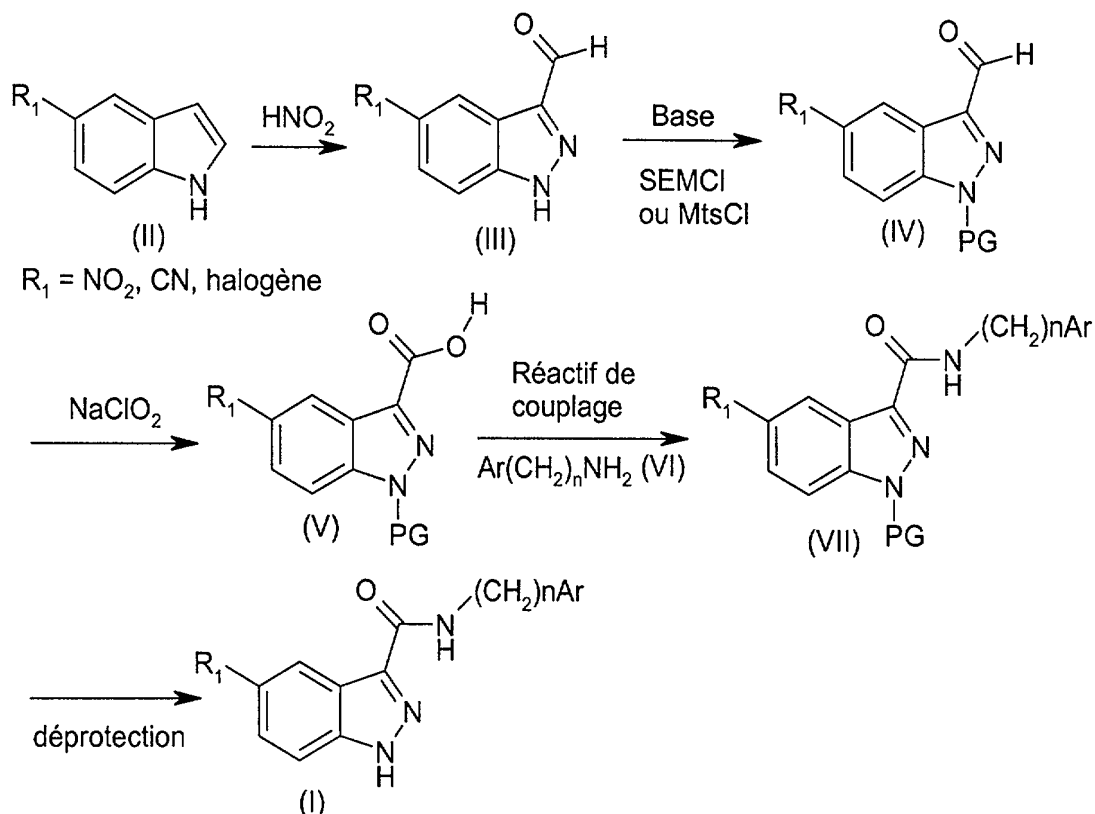
Ainsi, les composés de l'invention peuvent être préparés par un procédé, illustré dans les schémas qui suivent, dont les conditions opératoires sont classiques pour l'homme du métier.

10 Quand R_1 représente un atome d'halogène, un NO_2 ou un CN , , les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par la méthode illustrée dans le schéma 1.

Cette méthode consiste à faire réagir un indole de formule générale (II), où R_1 est un NO_2 , CN ou un atome d'halogène, avec de l'acide nitreux pour obtenir
15 un indazole-3-carbaldéhyde de formule générale (III). Le composé (III) est ensuite protégé en milieu basique par un groupe PG, de type triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM) ou mésitylènesulfonyle (Mts) pour donner l'indazole-3-carbaldéhyde protégé en position 1 de formule générale (IV). Par réaction avec du chlorite de sodium, le composé (IV) est oxydé en acide
20 indazole-3-carboxylique de formule générale (V). L'obtention de l'indazole-3-carboxamide protégé en position 1 de formule générale (VII) se fait par couplage du composé de formule générale (V) avec une amine de formule générale $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ (VI) dans laquelle Ar et n sont tels que définis ci-dessus. Cette réaction de couplage peut être effectuée soit directement à
25 partir du composé de formule générale (V) en présence d'un agent de couplage tel que le carbonyldiimidazole, soit sur l'acide indazole-3-carboxylique activé, par exemple grâce à du chloroformiate d'isopropyle ou d'isobutyle.

La déprotection du composé de formule générale (VII) se fait soit par action
30 d'une base telle que la soude, soit en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) et d'éthylènediamine, ou encore en présence d'acide trifluoroacétique puis chauffage avec de l'éthylènediamine. Cette étape de déprotection permet d'obtenir l'indazole-3-carboxamide de formule générale (I).

35 Dans le cas où R_1 est un atome d'hydrogène, la méthode de préparation décrite dans le schéma 1 est reprise, en réalisant la réaction de couplage avec l'amine de formule générale $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ (VI), telle que définie ci-dessus, avec l'acide indazole-3-carboxylique commercial.

Schéma 1

Les composés de formule générale (I) où R_1 représente un NH_2 , NHR_2 ou NHCOR_2 , sont obtenus par réduction d'un composé de formule générale (I) où R_1 est un NO_2 , tel qu'obtenu selon le schéma 1, par exemple en présence de chlorure d'étain, puis fonctionnalisation du NH_2 obtenu selon des techniques connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (I) où R_1 représente un CH_2NH_2 ou CH_2NHR_2 , sont obtenus par hydrogénation à pression atmosphérique d'un composé de formule générale (I) où R_1 est un CN , tel qu'obtenu selon le schéma 1, par exemple en présence de palladium sur charbon, puis fonctionnalisation du CH_2NH_2 obtenu selon des techniques connues de l'homme du métier.

15

Quand R_1 représente un groupement aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué, les composés de formule générale (I), peuvent être obtenus selon l'un des schémas 1 à 4.

Dans le cas du schéma 1, le composé de formule générale (II), où R_1 représente un groupement aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué, peut être obtenu par exemple par une réaction de type Suzuki sur le 5-iodoindole.

5

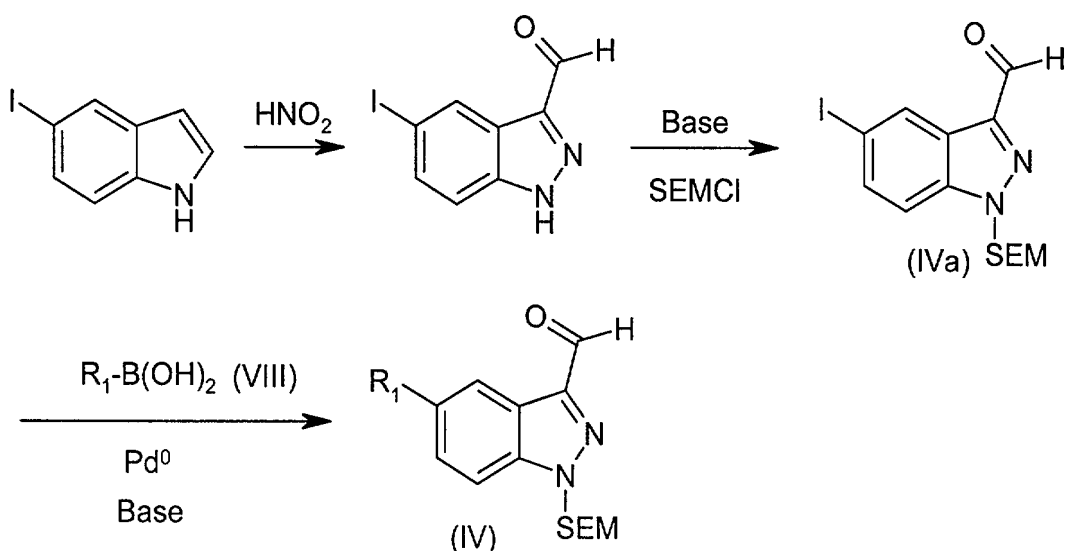
Le schéma 2 illustre une méthode de préparation à partir du 5-iodoindole.

Le composé de formule générale (IVa), où PG est un groupe triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM), est obtenu en reprenant les deux premières étapes illustrées dans le schéma 1. Une réaction de Suzuki, 10 réalisée en présence d'un acide boronique de formule générale $R_1B(OH)_2$ (VIII), où R_1 représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique tel que défini dans la formule générale (I), d'une base minérale, telle que le carbonate de sodium (Na_2CO_3), et de palladium (0), permet d'obtenir le composé de formule générale (IV). Le composé de formule générale (I), où R_1 15 représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique tel que défini dans la formule générale (I), est obtenu à partir du composé de formule générale (IV) en reprenant les trois dernières étapes illustrées dans le schéma 1.

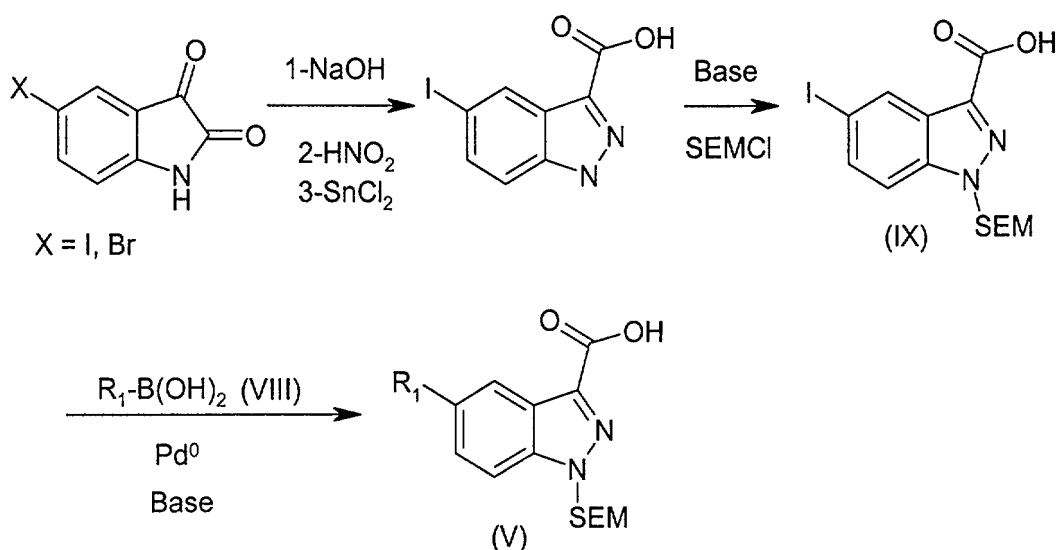
Le schéma 3 illustre une méthode de préparation à partir de la 5-iodoisatine. 20 Cette méthode de préparation peut également être réalisée à partir de la 5-bromoisatine.

L'acide 5-iodoindazole carboxylique est obtenu par ouverture du cycle indole de la 5-iodoisatine en présence de soude, puis par diazotation grâce à de l'acide nitreux et enfin par réduction et formation du cycle indazole en 25 présence de chlorure d'étain ($SnCl_2$). L'acide 5-iodoindazole-3-carboxylique obtenu est ensuite protégé en milieu basique par un groupe triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM) pour donner le composé de formule générale (IX).

Une réaction de Suzuki, réalisée en présence d'un acide boronique de 30 formule générale $R_1B(OH)_2$ (VIII), où R_1 représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique tel que défini dans la formule générale (I), d'une base minérale, telle que le carbonate de sodium (Na_2CO_3), et de palladium (0), permet d'obtenir le composé de formule générale (V). Le composé de formule générale (I), où R_1 représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique tel 35 que défini dans la formule générale (I), est obtenu à partir du composé de formule générale (V) en reprenant les deux dernières étapes illustrées dans le schéma 1.

Schéma 2

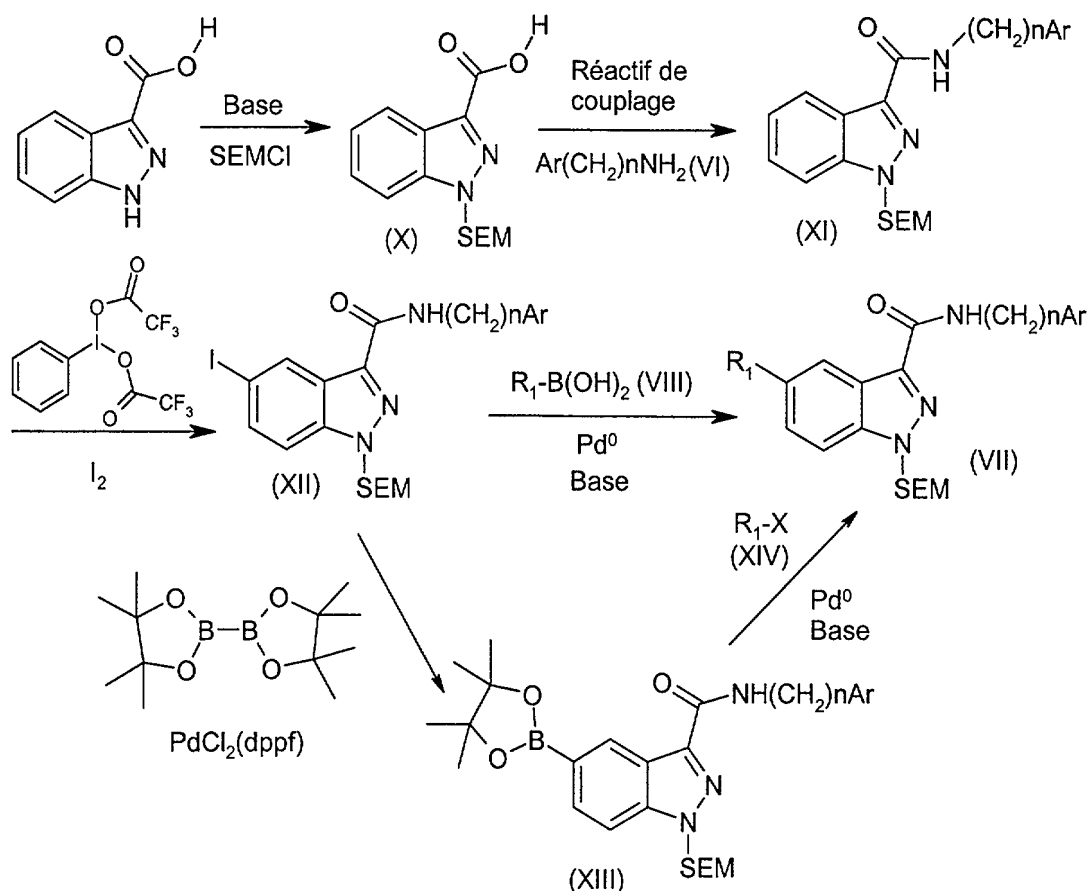
5

Schéma 3

Le schéma 4 illustre une méthode de préparation à partir de l'acide indazole-3-carboxylique.

L'acide indazole-3-carboxylique est protégé en milieu basique par un groupe triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM) pour donner le composé de formule générale (X). L'obtention de l'indazole-3-carboxamide de formule générale (XI) se fait par couplage du composé de formule générale (X) avec une amine

- de formule générale $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ (VI) dans laquelle Ar et n sont tels que définis ci-dessus. Cette réaction de couplage peut être effectuée soit directement à partir du composé de formule générale (X) en présence d'un agent de couplage tel que le carbonyldiimidazole, soit sur l'acide indazole-3-
- 5 carboxylique activé, par exemple grâce à du chloroformiate d'isopropyle ou d'isobutyle. Le composé de formule générale (XII) est obtenu par iodation du composé de formule générale (XI) en présence de bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène et d'iode. L'obtention du composé de formule générale (VII) à partir du composé de formule générale (XII) peut se
- 10 faire par 2 méthodes :
- soit par une réaction de Suzuki, réalisée en présence d'un acide boronique de formule générale $\text{R}_1\text{B}(\text{OH})_2$ (VIII), où R_1 représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique tel que défini dans la formule générale (I), d'une base et de palladium (0) ;
 - 15 - soit par l'intermédiaire d'un dioxaborolane de formule générale (XIII) obtenu par réaction de bis(pinacolato)diborane et de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocènedichloro-palladium (II) sur le composé de formule générale (XII) ; l'intermédiaire (XIII) étant ensuite mis en présence
 - 20 d'un composé de formule générale $\text{R}_1\text{-X}$ (XIV), où R_1 représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique tel que défini dans la formule générale (I) et X est un atome de brome ou d'iode, d'une base minérale, telle que l'acétate de sodium ou de potassium, et de palladium (0).
- Le composé de formule générale (I), où R_1 représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique tel que défini dans la formule générale (I), est obtenu à
- 25 partir du composé de formule générale (VII) par déprotection telle qu'illustrée dans la dernière étape du schéma 1.

Schéma 4

5 Les composés de formule générale (V) et (VII) sont nouveaux et font également partie de l'invention. Ils sont utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse pour la préparation des composés de formule générale (I).

10 Dans les schémas 1 à 4, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés par des méthodes qui sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

15 Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention.

Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après. Les microanalyses, les spectres I.R. et R.M.N. et/ou la

LC/MS/UV (Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy and to Ultraviolet analysis) confirment les structures des composés obtenus.

Exemple 1

5 **N-(3-imidazol-1-ylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Un mélange d'acide indazole-3-carboxylique (810 mg, 5 mmol) est chauffé à 60°C en présence de carbonyldiimidazole (891 mg, 5,5 mmol) dans la DMF (14 ml) sous argon pendant 3 h. Du 1-(3-aminopropyl)imidazole (597 µl, 5 mmol) en solution dans de la DMF (2 ml) est ajouté et le mélange est chauffé pendant 2h et 20min à 60°C. Après refroidissement, la DMF est évaporée sous vide pour donner une huile jaune qui est chromatographiée sur 54 g de silice. Le composé obtenu est élué par un mélange AcOEt / MeOH (9/1).

On obtient 690 mg du composé du titre (Rdt : 51%).

PF: 154-155°C

15 **LC/MS/UV:** MH+ 270 (100%)

RMN (DMSO-d6): 1,98 (quintuplet, 2H), 3,27 (m, 2H), 4,01 (t, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 13,5 (s, 1H).

20 **Exemple 2**

N-[2-(1H-Indol-3-yl)éthyl]-1H-indazole-3-carboxamide

Ce composé est préparé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 1, à l'échelle de 5 mmol par couplage de l'acide indazole-3-carboxylique et de la tryptamine.

25 On obtient 880 mg du composé du titre sous forme de poudre blanche (Rdt : 60%).

PF: 197-198 °C

LC/MS/UV: MH+ 305 (98,8%)

30 **RMN (DMSO-d6):** 2,98 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 10,79 (s, 1H), 13,52 (s, 1H).

Exemple 3

N-(4-sulfamoylphenyl)-1H-indazole-3-carboxamide

35 Un mélange d'acide indazole-3-carboxylique (324 mg, 2 mmol), d'hydroxybenzotriazole (297mg, 2,2 mmol) et de disopropylcarbodiimide (344 µl, 2,2 mmol) dans de la DMF (10 ml) est agité 30 min à température ambiante. De la sulfanilamide (380 mg, 2,2 mmol) est ajoutée. Le mélange

réactionnel est agité pendant la nuit à température ambiante puis filtré. Le filtrat est évaporé puis est extrait avec AcOEt / H₂O. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous vide pour donner un solide jaune (640 mg). Ce composé est recristallisé successivement dans AcOEt / CH₂Cl₂ et AcOEt / MeOH.

On obtient 110 mg du composé du titre sous forme d'un solide de couleur crème (Rdt 17%).

PF: >250°C

LC/MS/UV: MH+ 317 (96,5%)

RMN (DMSO-d₆): 7,26 (s,2H), 7,30 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 10,69 (s,1H), 13,87 (s,1H).

Exemple 4

N-(4-phénylaminophényl)-1H-indazole-3-carboxamide

Ce composé est synthétisé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 3 par couplage d'acide indazole-3-carboxylique et de N-phenyl-1,4-phénylènediamine à l'échelle de 1 mmol, mais en utilisant de la dicyclohexylcarbodiimide (DCC) comme réactif de couplage. Le produit brut obtenu après extraction est repris dans CHCl₃. L'insoluble est filtré et séché.

On obtient 190 mg du composé du titre (Rdt 58 %).

PF: 218°C

LC/MS/UV: MH+ 329 (100 %)

RMN (DMSO-d₆): 6,76 (t, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,19 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 10,14 (s, 1H), 13,65 (s, 1H).

Exemple 5

N-(isoquinolin-5-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

La synthèse est réalisée comme pour l'exemple 4 par couplage de l'acide indazole-3-carboxylique avec de la 4-aminoisoquinoline en présence de DCC à l'échelle de la 3 mmol. Le brut de réaction après extraction est repris dans MeOH. L'insoluble est filtré puis chromatographié sur silice en éluant avec AcOEt. Le solide résultant est lavé avec MeOH puis séché sous vide.

On obtient 86 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 10%).

PF: >250°C

LC/MS/UV: MH+ 289 (98%)

RMN (DMSO-d6): 7,30 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 13,0 (s, 1H).

5 **Exemple 6**

N-(1*H*-Indazol-5-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide

Intermédiaire 6.1

Acide 1-(2,4,6-triméthyl-benzènesulfonyl)-1*H*-indazole-3-carboxylique

- 10 Le NaH (60% dans l'huile, 40 mmol) est lavé sous argon avec de l'éther de pétrole puis mis en suspension dans 60 ml de DMF anhydre. Une solution d'acide indazole-3-carboxylique (3,35 g, 20 mmol) dans de la DMF anhydre (50 ml) est ajoutée goutte à goutte à cette suspension maintenue à 0°C. Le mélange réactionnel devient limpide. Quand l'addition est terminée, on laisse
- 15 réagir pendant 30 minutes à température ambiante puis le mélange réactionnel est à nouveau refroidi à 0°C. Le chlorure de mésitylènesulfonyle (4,82g, 22 mmol) en solution dans du THF anhydre (50 ml) est ajouté. Le bain de glace est enlevé et une suspension apparaît. On laisse réagir 30 min à température ambiante. Les solvants sont évaporés sous vide et le résidu est
- 20 repris avec une solution 0,1N NaOH. Cette solution est lavée à l'éther puis acidifiée avec HCl 6N. Le composé qui se sépare est filtré, repris avec AcOEt. La solution d'AcOEt est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée. Le résidu (6,18g) est recristallisé dans AcOEt / éther de pétrole.
- On obtient 4,89 g du composé du titre sous forme d'un solide jaune (Rdt
- 25 70%).
- PF:** 208-209°C.

Intermédiaire 6.2

[1-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)-1*H*-indazol-3-yl]carbonylcarbonate d'isopropyle

- 30 A une solution d'acide 1-(2,4,6-triméthyl-benzènesulfonyl)-1*H*-indazole-3-carboxylique (7,58 g, 22 mmol), obtenu à l'étape 6.1, dans 300ml de THF anhydre maintenue à 0°C sous argon, on ajoute une solution de chloroformiate d'isopropyle (1 M dans le toluène, 22 ml) puis de la N-méthylmorpholine (2,42 ml, 22 mmol) goutte à goutte. Un précipité apparaît,
- 35 l'agitation est maintenue 15 min à 0°C puis on laisse revenir à température

ambiante pendant 15 min. Les solvants sont évaporés sous vide puis le résidu est repris avec Et₂O / H₂O. La phase étherée est lavée avec HCl 0,5N et NaHCO₃ 10%, puis séchée sur Na₂SO₄ et évaporée pour donner le produit. On obtient 10,8 g du composé du titre sous forme d'une gomme jaune.

5

Intermédiaire 6.3

N-(1*H*-Indazol-5-yl)-1-(2,4,6-triméthyl-benzènesulfonyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide

10 Sous argon, un mélange d'intermédiaire 6.2 (431 mg, 1 mmol) et de 5-aminoindazole (137 mg, 1 mmol) dans du THF (10 ml) est chauffé à 60°C pendant 3 jours. Le THF est évaporé pour donner le produit du titre sous forme d'une gomme.

N-(1*H*-Indazol-5-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide

15 Sous argon, à une suspension d'intermédiaire 6.3 (1mmol) dans du dioxane (10 ml) est ajoutée une solution de NaOH (0,5 N, 20 ml, dioxane /H₂O 1/1). Le mélange réactionnel est chauffé pendant 2h à 60°C puis concentré sous vide et repris avec H₂O. Le précipité est filtré puis recristallisé dans un mélange isopropanol / éther de pétrole.

20 On obtient 175 mg du composé du titre sous forme d'un solide de couleur crème (Rdt 63%).

PF: > 250°C

LC/MS/UV: MH+ 278 (100%)

25 **RMN(DMSO-d₆):** 7,28 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 13, 7 (s, 1H).

Exemple7

N-(4-bromophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide

30 Sous argon, à une solution d'acide indazole-3-carboxylique (405 mg, 2,5 mmol) dans du THF (50 ml) est ajouté à 0°C de l'isobutylchloroformiate (357 µl, 2,75 mmol) puis de la N-méthylmorpholine (302 µl, 2,75 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes à 0°C puis de la 4-bromoaniline (860 mg, 5 mmol) est ajoutée. Le bain de glace est enlevé et
35 l'agitation est maintenue pendant la nuit. Le solvant est évaporé sous vide . Le résidu est repris avec un mélange AcOEt / H₂O. L'évaporation de la solution organique après séchage sur MgSO₄ donne un composé brut (1,27

g) qui est chromatographié sur silice en éluant avec CH₂Cl₂. Le composé ainsi obtenu est recristallisé dans l'isopropanol.

On obtient 572 mg du composé du titre (Rdt 72%).

PF: > 250°C

5 **LC/MS/UV:** MH+ 316

RMN (DMSO-d₆): 7,29 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,20 (d, 1H), 10,52 (s, 1H), 13,81 (s, 1H).

Exemple 8

10 **N-(3-bromophényl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Ce composé est synthétisé de manière analogue au mode opératoire décrit au mode opératoire décrit à l'exemple 7 à l'échelle de 1 mmol. Il est recristallisé dans un mélange isopropanol / éther de pétrole.

On obtient 220 mg du composé du titre (Rdt 70%).

15 **PF:** 229-230°C

LCMS/UV: MH+ 316 (100%)

RMN (DMSO-d₆): 7,30 (m, 3H), 7,46 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 13,84 (s, 1H).

20 **Exemple 9**

N-(2-cyanophényl)-1H-indazole-3-carboxamide

Ce composé est préparé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 6 , à l'échelle de 2 mmol. Le temps de réaction entre le 2-aminobenzonitrile et l'intermédiaire 6.2 est de 4 jours à température ambiante.

25 On obtient 72 mg du composé du titre (Rdt 13 %).

PF: 251-252°C

LC/MS/UV: MH+ 263 (100%)

RMN(DMSO-d₆): 7,31 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 10,47 (s, 1H), 13,9 (s, 1H).

30

Exemple 10

N-(3-méthoxyphényl)-1H-indazole-3-carboxamide

Ce composé est synthétisé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 6, à l'échelle de 2 mmol. De la 3-anisidine et de l'intermédiaire 6.2 sont mis en réaction pendant une nuit à température ambiante. Le composé est recristallisé dans AcOEt / éther de pétrole.

35

On obtient 200 mg du composé du titre (Rdt 60%).

PF: 180°C

LC/MS/UV: MH+ 268 (100%)

RMN (DMSO-d6): 3,75 (s, 3H), 6,66 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 10,28 (s, 1H), 13,8 (s, 1H).

5

Exemple 11

4-[1H-indazole-3-carbonylamino]benzoate d'éthyle

Ce composé est synthétisé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 7. De l'acide indazole-3-carboxylique est couplé à du 4-aminobenzoate d'éthyle, à l'échelle de 20 mmol. Le composé final est recristallisé dans CH₂Cl₂ / MeOH.

10

On obtient 3,64 g du composé du titre (Rdt 59%).

PF: 227-228°C

LC/MS/UV: MH+ 310 (100%)

RMN(DMS-d6): 1,32 (t, 3H), 4,29 (q, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,46(t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 10,66 (s, 1H), 13,9 (s, 1H).

15

Exemple 12

3-[1H-indazole-3-carbonylamino]benzoate d'éthyle

Le composé est synthétisé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 7. La synthèse est réalisée à l'échelle de 5 mmol. Le composé final est recristallisé dans AcOEt.

20

On obtient 390 mg du composé du titre sous forme d'un solide jaune (Rdt 25%).

PF: 187-188°C

LC/MS/UV: MH+ 310 (100%)

RMN(DMSO-d6): 1,33 (t, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 13,9 (s, 1H).

25

Exemple 13

Acide 3-[1H-indazole-3-carbonylamino]benzoïque

Une suspension du composé obtenu dans l'exemple 12 (310 mg, 1mmol) dans du dioxane (10 ml) est mise en réaction avec NaOH aqueuse (0,5N, 10 ml, 5 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé une nuit à 50°C puis est concentré sous vide, dilué avec H₂O et acidifié avec HCl 6N. La suspension résultante est filtrée. Le solide est lavé avec H₂O, de l'isopropanol et Et₂O puis séché sous vide.

35

On obtient 230 mg du composé du titre (Rdt 82%).

PF: >250°C

LC/MS/UV: MH+ 282 (100%)

RMN (DMSO-d6): 7,29 (t, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,67 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 12,9 (s, 1H), 13,82 (s, 1H)

5

Exemple 14

Acide 4-[1H-indazole-3-carboxylamino]benzoïque

Ce composé est préparé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 13, à partir du composé obtenu dans l'exemple 11, à l'échelle de 2 mmol. Le composé final est lavé avec CH₂Cl₂ et MeOH.

10

On obtient 370 mg du composé du titre (Rdt 66%).

PF: >250°C

LC/MS/UV: MH+282 (100%)

RMN(DMSO-d6): 7,30 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 10,63 (s, 1H), 12,71 (s, 1H), 13,85 (s, 1H).

15

Exemple 15

Sel d'acide méthanesulfonique de N-(pyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

Ce composé est synthétisé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 1 à l'échelle de 3 mmol. Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 3 jours. Le composé brut est cristallisé dans AcOEt puis est mis en réaction avec de l'acide méthanesulfonique (1,25 équiv.). Le sel est recristallisé dans l'isopropanol.

20

On obtient 245 mg du composé du titre (Rdt 24%).

25

PF: >250°C

LC/MS/UV: MH+ 239 (100%)

RMN (DMSO-d6): 2,31 (s, 2,25H), 7,33 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,42 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 14,03 (s, 1H).

30

Exemple 16

Chlorhydrate de N-(pyridin-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

Ce composé est synthétisé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 1 à l'échelle de 3 mmol. Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant une semaine. Le composé brut est chromatographié sur silice (élution 5% MeOH, 95 % CH₂Cl₂). Le composé ainsi isolé est acidifié par HCl puis recristallisé dans MeOH / isopropanol.

35

On obtient 210 mg du composé du titre (Rdt 25%).

PF: > 250°C

LC/MS/UV: MH+ 239 (100%)

5 **RMN (DMSO-d6):** 7,37 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,73 (d, 2H), 11,76 (s, 1H), 14,28 (s, 1H).

Exemple 17

N-(pyrazin-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

10 Ce composé est synthétisé selon une procédure analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 6 à l'échelle de 1 mmol. L'intermédiaire 6.2 est couplé avec de l'aminopyrazine pendant 6 jours à 60°C pour former un intermédiaire qui, sans purification est traité par NaOH. Le produit obtenu est recristallisé dans MeOH / CH₂Cl₂.

On obtient 35 mg du composé du titre (Rdt 15%).

15 PF: >220C (dec.)

LC/MS/UV: MH+ 240 (99,8%)

RMN(DMSO-d6): 7,32 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 13,9 (s, 1H).

20 Exemple 18

N-(6-méthoxy-pyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

25 Ce composé est synthétisé selon une procédure analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 6 à l'échelle de 1 mmol. L'intermédiaire 6.2 est couplé avec de la 5-amino-2-méthoxy-pyridine pendant une nuit à 60°C. Le produit de couplage est mis en réaction avec NaOH. Le produit brut est recristallisé dans CH₂Cl₂ / MeOH.

On obtient 175 mg du composé du titre (Rdt 65%).

PF: 217-218°C

LC/MS/UV: MH+269 (100%)

30 **RMN(DMSO-d6):** 3,82 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,44(t, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 13,8 (s, 1H).

Exemple 19

N-(2-méthylquinolin-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

35 Ce composé est synthétisé selon une procédure analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 6 à l'échelle de 1 mmol. L'intermédiaire 6.2 est couplé avec de la 4-amino-2-méthylquinoline pendant une nuit à 60°C. Le

produit de couplage est mis en réaction avec NaOH. Le produit brut est recristallisé dans CH₂Cl₂ / MeOH.

On obtient 130 mg du composé du titre (Rdt 43%).

PF : >250°C

5 **LC/MS/UV:** MH+ 303 (99,3%)

RMN(DMSO-d6): 2,49 (s, 3H), 7,33 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 10,50 (s, 1H), 14,0 (s, 1H).

10 **Exemple 20**

N-(6-chloropyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

Ce composé est synthétisé selon une procédure analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 6 à l'échelle de 1 mmol. L'intermédiaire 6.2 est couplé avec de la 5-amino-2-chloropyridine pendant 3 jours à 60°C. Le produit de couplage est mis en réaction avec NaOH. Le produit brut est recristallisé dans AcOEt.

15

On obtient 215 mg du composé du titre (Rdt 79%).

PF:>250°C

LC/MS/UV: MH+273 (99,3%)

20 **RMN(DMSO-d6):** 7,30 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 13,9 (s, 1H).

Exemple 21

Acide 6-[1H-indazole-3-carboxylamino]nicotinique

25 Ce composé est synthétisé selon une procédure analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 6 à l'échelle de 1 mmol. L'intermédiaire 6.2 est couplé avec de l'acide 6-aminonicotinique durant 3 jours à 60°C. Le produit de couplage est mis en réaction avec NaOH. Le produit brut est recristallisé dans un mélange DMF/MeOH/H₂O.

30 On obtient 56 mg du composé du titre (Rdt 20%).

PF:>250°C

LC/MS/UV: MH+283 (99%)

RMN(DMSO-d6): 7,34 (t, 1H), 7,49 (t,1H), 7,69 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,36 (m, 2H), 8,87 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 13,2 (s, 1H), 14,0 (s, 1H).

Exemple 22**N-(3-thiométhylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide**

Ce composé est préparé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 6 à l'échelle de 1,56 mmol. L'intermédiaire 6.2 est mis en réaction avec de la 3-(thiométhyl)aniline pendant une nuit à température ambiante et le produit de la réaction est traité avec NaOH. Le mélange réactionnel est acidifié par HCl 6N puis est évaporé sous vide. Le résidu est extrait par AcOEt/HCl 1N. La solution d'AcOEt est lavée successivement avec NaHCO₃ 10%, H₂O et de la saumure. Le composé final est lavé avec MeOH.

On obtient 260 mg du composé du titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt 59%).

PF: 183°C

LC/MS/UV: MH+ 284 (100%)

RMN(DMSO-*d*₆): 2,49 (s, 3H), 6,97 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 13,79 (s, 1H).

Exemple 23**N-(3-cyanophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide**

Ce composé est obtenu d'une manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 22 à l'échelle de 2 mmol. Le composé final est chromatographié sur silice. Le composé obtenu est élué avec CH₂Cl₂.

On obtient 255 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 49%).

PF: 242°C

LC/MS/UV: MH+ 263 (100%)

RMN(DMSO-*d*₆): 7,30 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 9,38 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 13,88 (s, 1H).

Exemple 24**N-(4-cyanophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide**

Ce composé est obtenu d'une manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 23 à l'échelle de 2 mmol.

On obtient 170 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 32%).

PF: >250°C

LC/MS/UV: MH+ 263 (100%)

RMN(DMSO-d6): 7,31 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 10,83 (s, 1H), 13,90 (s, 1H).

Exemple 25

5 **N-(4-phénoxyphényl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Ce composé est préparé de manière similaire au mode opératoire décrit à l'exemple 22 à l'échelle de 1,55 mmol.

On obtient 310 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 61%).

10 **PF:** 206°C

LC/MS/UV: MH+ 330 (100%)

RMN(DMSO-d6): 6,98 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,37 (t, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 10,37 (s, 1H), 13,75 (s, 1H)

15

Exemple 26

N-(3-carbamoylphényl)-1H-indazole-3-carboxamide

Ce composé est préparé de manière similaire au mode opératoire décrit à l'exemple 22 à l'échelle de 1,55 mmol.

20 On obtient 180 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 41%).

PF: > 250 °C

LC/MS/UV: MH+ 281 (98,5%)

25 **RMN (DMSO-d6):** 7,29 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

Exemple 27

N-(4-carbamoylphényl)-1H-indazole-3-carboxamide

30 Ce composé est préparé de manière similaire au mode opératoire décrit à l'exemple 22 à l'échelle de 1,55 mmol.

Le composé final est contaminé par de l'acide 4-[1H-Indazole-3-carbonylamino]benzoïque. Il est repris dans CH₂Cl₂ puis lavé avec une solution aqueuse de NaHCO₃ 10%. L'évaporation du solvant sous vide fournit

35 le composé 170 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 61%).

PF: >250°C

LC/MS/UV: MH+ 281 (92 %)

RMN (DMSO-d6): 7,26 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,97 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 10,54 (s, 1H), 13,9 (s, 1H).

Exemple 28

5 **N-(4-diméthylaminophényl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Ce composé est préparé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 22 à l'échelle de 1,56 mmol. Le composé est recristallisé dans un mélange MeOH / AcOEt / éther de pétrole

On obtient 198 mg du composé du titre sous forme d'un solide gris (Rdt 45%).

10 **PF:** > 250°C

LC/MS/UV: MH+ 281 (99,8%)

RMN (DMSO-d6): 2,87 (s, 6H), 6,74 (s, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 8,20 (d, 1H), 10,04 (s, 1H), 13,68 (s, 1H).

15 **Exemple 29**

N-(3-diméthylaminophényl)-1H-indazole-3-carboxamide

Ce composé est préparé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 22 à l'échelle de 1,56 mmol.

20 On obtient 110 mg du composé du titre sous forme d'un solide jaune (Rdt 25%).

PF: 191°C

LC/MS/UV: MH+ 281 (100%)

RMN (DMSO-d6): 2,89 (s, 6H), 6,46 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 10,02 (s, 1H), 13,73 (s, 1H).

25

Exemple 30

N-(4-aminophényl)-1H-indazole-3-carboxamide

30 Ce composé est préparé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 22 à l'échelle de 1,82 mmol. L'intermédiaire 6.2 est mis en réaction avec du p-phenylènediamine puis le groupement protecteur mésitylènesulfonyle est coupé par NaOH.

On obtient 120 mg du composé du titre sous forme d'un solide couleur crème (Rdt 26%).

PF: 236°C

35 **LC/MS/UV:** MH+ 253 (96,7%)

RMN (DMSO-d6): 4,90 (s, 2H), 6,52 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 9,87 (s, 1H), 13,6 (s, 1H).

Exemple 31**N-(2-aminophényl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Ce composé est préparé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 22 à l'échelle de 3,64 mmol. L'intermédiaire 6.2 est mis en réaction avec de la o-phenylènediamine à température ambiante pendant 2 jours puis le groupement mésitylènesulfonyle est coupé par NaOH.

On obtient 190 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 21%).

PF: 185°C

10 LC/MS/UV: MH+ 253 (98,7%)

RMN (DMSO-d6): 4,88 (s, 2H), 6,63 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 9,59 (s, 1H), 13,69 (s, 1H).

Exemple 32

15 **N-(4-hydroxyméthylphényl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Ce composé est préparé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 22 à l'échelle de 1,95 mmol.

On obtient 90 mg du composé du titre sous forme d'un solide de couleur crème (Rdt 17%).

20 PF: 243°C

LC/MS/UV: MH+ 268 (100%)

RMN (DMSO-d6): 4,45 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 10,28 (s, 1H), 13,76 (s, 1H).

25 **Exemple 33**

N-[(1,3,4)-thiadiazol-2-yl]-1H-indazole-3-carboxamide

Ce composé est préparé de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 3 à l'échelle de 1,5 mmol.

30 On obtient 97 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 26%).

PF: >250°C

LC/MS/UV: MH+ 246 (90,7%)

RMN (DMSO-d6): 7,34 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 14,08 (s, 1H).

Exemple 34**Chlorhydrate de N-(pyridin-4-yl)-5-pyridin-3-yl-1H-indazole-3-carboxamide**

5

Intermédiaire 34.1**Acide 1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxylique**

Sous argon, à de l'hydrure de sodium (60% dans l'huile, 1,76 g, 44 mmol) préalablement lavé à l'éther de pétrole, en suspension dans de la DMF anhydre (60 ml), on ajoute goutte à goutte à 0°C, une solution d'acide indazole-3-carboxylique (3,35 g, 20 mmol) dans de la DMF anhydre (50 ml). Quand l'addition est terminée, l'agitation est maintenue à température ambiante pendant 30 min. Une solution de chlorure de 2-triméthylsilyléthoxyméthyle (4,02 ml, 22 mmol) dans de la DMF (50 ml) est ensuite ajoutée à 0°C. L'agitation est maintenue à température ambiante durant 2 h. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est repris par Et₂O / NaOH 0,5 N. La solution aqueuse basique est acidifiée par HCl 6N. Une huile se sépare. L'extraction par Et₂O fournit après séchage et évaporation, l'intermédiaire 34.1. On obtient 5,12 g du composé du titre sous forme d'un solide jaune (Rdt 87%).

20

Intermédiaire 34.2**N-(pyridin-4-yl)-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Sous argon, à une solution de l'intermédiaire 34.1 (4,97 g, 17 mmol) dans du THF anhydre (180 ml), à une température de -10°C, on ajoute lentement une solution de chloroformiate d'isopropyle dans le toluène (1M, 20,4 ml) puis goutte à goutte de la N-méthylmorpholine (2,25 ml, 20,4 mmol). La température est maintenue 5 min à -10°C puis le bain réfrigérant est enlevé. Le mélange est agité pendant 25 min à température ambiante puis refroidi à nouveau et de la 4-aminopyridine (1,92 g, 20,4 mmol) est ajoutée en plusieurs portions. Le mélange réactionnel est ensuite agité la nuit à température ambiante, filtré et concentré sous vide. Le résidu est élué sur gel de silice par un mélange AcOEt / MeOH (9 / 1). On obtient 4,40 g du composé du titre sous forme d'une huile jaune (Rdt 70%).

35

Intermédiaire 34.3**N-(pyridin-4-yl)-5-iodo-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Sous argon, à une solution d'intermédiaire 34.2 (7,37g, 20 mmol) dans
5 CH₂Cl₂ (200 ml), sont ajoutés du bis(trifluoroacetoxy)iodobenzène (13,30 g,
15 mmol) puis de l'iode (7,60 g, 15 mmol) par portions de 1 g. L'agitation est
maintenue pendant 1,5 h. Le mélange réactionnel est ensuite agité en
présence d'une solution aqueuse saturée en NaHSO₃ durant 10 min puis
10 dilué avec AcOEt / H₂O. La phase organique est lavée avec de la saumure
puis séchée sur Na₂SO₄. Le résidu d'évaporation est chromatographié sur gel
de silice en éluant avec un mélange AcOEt / MeOH (98 / 2).
On obtient 4,55 g du composé du titre (Rdt 45%).

Alternative de synthèse de l'intermédiaire 34.3 :

15

Intermédiaire 34.3A**Acide 5-iodo-1H-indazole-3-carboxylique**

De la 5-iodoisatine (5g, 18,3 mmol) est chauffée en présence de soude (0,77
g, 19,2 mmol dans 12 ml H₂O) jusqu'à dissolution puis le mélange réactionnel
20 est refroidi à 0°C. Une solution de nitrite de sodium préalablement refroidie à
0°C (1,26g, 18,3 mmol dans 5,5 ml H₂O) est ajoutée. La pâte obtenue est
ajoutée par petites portions, sous agitation vigoureuse à une solution d'acide
sulfurique (3,40 g, 34,8 mmol dans 37 ml H₂O) pré-refroidie à 0°C de sorte
que la température n'excède pas 4°C. L'agitation est maintenue 15 min puis
25 une solution de chlorure d'étain (SnCl₂, 2H₂O, 9,91 g, 43,9 mmol dans 15 ml
HCl concentré) est additionnée lentement de sorte que la température
n'excède pas 4°C. On laisse réagir quelques heures. Le mélange réactionnel
est filtré. Le solide est lavé avec de l'eau bouillante puis repris avec de
l'éthanol à chaud. Les impuretés insolubles sont éliminées par filtration.
30 On obtient 2 g du composé du titre (Rdt 38%).

Intermédiaire 34.3B**5-iodo-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxylate de sodium**

35 Ce composé est synthétisé de manière analogue à l'intermédiaire 34.1. Sous
argon à de l'hydruure de sodium (6,16 g, 55% dans l'huile, 140 mmol) dans du
THF anhydre (200 ml) est ajouté à 0°C de l'acide 5-iodo-1H-indazole-3-
carboxylique (20 g, 70 mmol). On laisse remonter la température à l'ambiante

et l'agitation est maintenue pendant 20 min. Le mélange réactionnel est refroidi à nouveau à 0°C et du chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (12,25 g, 73,5 mmol) en solution dans du THF (75 ml) est introduit lentement. La réaction est agitée quelques minutes à 0°C puis 3h à température ambiante. De l'eau (80 ml) est ajoutée. Le THF est évaporé sous vide et l'insoluble est filtré. Le solide est lavé avec de l'eau puis avec un mélange Et₂O / éther de pétrole et enfin avec Et₂O. Le solide obtenu est séché sous vide sur potasse. On obtient 20,71 g du composé du titre sous forme d'une poudre jaune pâle (Rdt 67%).

Intermédiaire 34.3

N-(pyridin-4-yl)-5-iodo-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide

Ce composé est synthétisé à partir de l'intermédiaire 34.3B par couplage à de la 4-aminopyridine de manière analogue à l'intermédiaire 34.2, à l'échelle de 12 mmol. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (500 g) en éluant suivant un gradient, de CH₂Cl₂ à AcOEt. On obtient 4,17 g du composé du titre (Rdt 70%).

Intermédiaire 34.4

N-(pyridin-4-yl)-5-pyridinyl-3-yl-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide

Sous argon, à une solution d'intermédiaire 34.3 (685 mg, 1,38 mmol) dans du DME (5,5 ml), on ajoute de l'acide pyridine-3-boronique (299 mg, 1,15 équiv.) puis une solution aqueuse de Na₂CO₃ (734 mg / 2,7 ml H₂O, 5 équiv.). Le réacteur est dégazé plusieurs fois à l'argon puis, sous argon, du tétrakis(triphénylphosphine)palladium (48 mg, 0,03 équiv.) est additionné. Le mélange réactionnel est chauffé à 85°C pendant une nuit. Les solvants sont évaporés sous vide et le résidu est extrait avec AcOEt / H₂O. La phase organique est séchée et évaporée. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (200g). L'éluion par AcOEt / MeOH (95 / 5) fournit après évaporation 370 mg du composé du titre (Rdt 60%).

Chlorhydrate de N-(pyridin-4-yl)-5-pyridin-3-yl-1H-indazole-3-carboxamide

Sous argon à une solution de l'intermédiaire 34.4 (530 mg, 1,19 mmol) dans du THF (15 ml) sont ajoutés une solution de fluorure de tétrabutylammonium

(TBAF) dans du THF (1M, 6 ml, 5 équiv.), H₂O (0,2 ml) et de l'éthylènediamine (0,20 ml, 3 mmol, 2,5 équiv.). Le mélange réactionnel est chauffé à 60 °C pendant 3 jours. Une addition supplémentaire de fluorure de tétrabutylammonium (1N, 3 ml) est effectuée. Le chauffage est maintenu
5 pendant une nuit supplémentaire. Le mélange réactionnel est acidifié par HCl 4N (1,2 ml), concentré sous vide puis dilué avec H₂O. Le précipité est filtré, lavé avec CH₃OH et Et₂O. Le solide obtenu est recristallisé dans CH₂Cl₂ / MeOH.

On obtient 190 mg du composé du titre sous forme d'une poudre blanche
10 (Rdt 51%).

PF: 196°C

LC/MS/UV: MH⁺ 316 (96,8%)

RMN (DMSO-d₆): 7,53 (dd, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 14,1 (s, 1H).
15

Exemple 35

Chlorhydrate de N-(pyridin-4-yl)-5-(4-méthyl-[3,4']-bipyridinyl-5-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

20 **Intermédiaire 35.1**

3,5-dibromo-4-méthylpyridine

Sous argon à une solution de diisopropylamine (3,6 ml, 1,02 équiv.) dans du THF anhydre (145 ml) maintenue à -10°C est ajoutée goutte à goutte une solution de n-butyllithium dans de l'hexane (1,6 N, 16 ml). Le mélange
25 réactionnel est refroidi à -78°C puis une solution de 3,5-dibromopyridine (5,92 g, 25 mmol) dans le THF (200 ml) refroidie à -78°C est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min puis de l'iodure de méthyle (2,17 ml, 1,4 équiv.) est additionné goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant 2 h à -78°C . Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl
30 (120 ml) est ajoutée. Après évaporation des solvants, le mélange réactionnel est extrait avec AcOEt. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur MgSO₄ et évaporée. Le solide jaune obtenu est repris par de AcOEt. La suspension est filtrée. Le filtrat est évaporé puis le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole
35 / AcOEt (97,5 / 2,5) .

On obtient 1,67 g du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 27%).

Intermédiaire 35.2**5-bromo-4-méthyl-[3,4']-bipyridinyle**

Sous argon, à une solution de 3,5-dibromo-4-méthylpyridine (1,3 g, 5,18 mmol) dans du DME (diméthoxyéthane) (18 ml) sont ajoutés de l'ester pinacolique de l'acide pyridine-4-boronique (910 mg, 4,45 mmol), une solution aqueuse de Na₂CO₃ (2,35 g / 9 ml H₂O) et enfin du tétrakis(triphénylphosphine)palladium (153 mg). Le mélange est chauffé à 85°C pendant 2 jours. Le solvant est évaporé puis le résidu est extrait avec AcOEt / H₂O. Le composé obtenu après lavage de la solution organique par de la saumure, séchage sur MgSO₄ et évaporation, est chromatographié sur gel de silice (200 g) en éluant avec un mélange AcOEt / éther de pétrole (1/1). On obtient 440 mg du composé du titre sous forme d'une huile (Rdt 58%).

Intermédiaire 35.3**15 N-(pyridin-4-yl)-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxylique**

Un mélange d'intermédiaire 34.3 (3,77 g, 7,6 mmol), de bis(pinacolato)diborane (2,12 g, 8,3 mmol), d'acétate de potassium (2,24 g) dans le DMSO (50 ml) est dégazé à l'argon. Du 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocènedichloropalladiumII (310 mg, 0,38 mmol, 0,05 équiv.) est ajouté sous argon. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 1,5 h. L'extraction par AcOEt / H₂O permet d'isoler une huile orange qui est chromatographiée sur gel de silice en éluant avec AcOEt. L'huile jaune obtenue est cristallisée dans l'éther.

25 On obtient 2,56 g du composé du titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt 87%).

Intermédiaire 35.4**30 N-(pyridin-4-yl)-5-(4-méthyl-[3,4']-bipyridinyl-5-yl)-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

A une solution d'intermédiaire 35.3 (640mg, 1,29 mmol) et d'intermédiaire 35.2 (370 mg, 1,15 équiv.) dans du DME (6 ml) est ajoutée une solution aqueuse de Na₂CO₃ (686 mg / 2,6 ml). Le mélange réactionnel est dégazé à l'argon. Du tétrakis(triphénylphosphine)palladium (46 mg) est ajouté sous argon. Le mélange réactionnel est chauffé à 85°C pendant une nuit. Le solvant est évaporé. L'extraction avec AcOEt / H₂O permet d'isoler une huile qui est cristallisée dans un mélange AcOEt / éther de pétrole.

On obtient 530 mg du composé du titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt 76%).

5 Chlorhydrate de N-(pyridin-4-yl)-5-(4-méthyl-[3,4']-bipyridinyl-5-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

La coupure du groupe protecteur SEM est effectuée par du fluorure de tétrabutylammonium de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 34. Le produit brut est repris dans MeOH / Et₂O. Le composé obtenu est isolé par filtration et lavé avec MeOH.

10 On obtient 265 mg du composé du titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt 65%).

PF: 192°C

LC/MS/UV: MH+ 407 (96,1%)

15 **RMN (DMSO-d₆):** 2,13 (s, 3H), 7,65 (m, 3H), 7,90 (d, J = 8,5, 1H), 8,01 (d, J = 7,2, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,55 (d, J = 6,2, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,7, 2H), 10,90 (s, 1H), 13 (s, 1H).

Exemple 36

20 **N-(pyridin-4-yl)-5-(5-carbamoyl-4-méthylpyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Intermédiaire 36.1

5-bromo-N-tert-butyl-4-méthylnicotinamide

25 Sous argon, une solution de n-butyllithium dans l'hexane (1,55 N, 6,6 ml) est additionnée goutte à goutte à une solution de 3,5-dibromo-4-méthylpyridine (intermédiaire 35.1, 2,51g, 10 mmol) maintenue à -100°C. Après 10 min d'agitation, de l'isocyanate de tertibutyle (2,28 ml, 20 mmol) est ajouté. L'agitation est maintenue pendant 20 min à -100°C puis 1h à -78°C et à température ambiante pendant une nuit. Une solution aqueuse de NH₄Cl est

30 ajoutée au mélange réactionnel. L'extraction par AcOEt / H₂O fournit un solide brun qui est repris dans un mélange AcOEt / éther de pétrole. Le composé obtenu est isolé par filtration.

On obtient 1,6 g du composé du titre (Rdt 59%).

35 **Intermédiaire 36.2**

5-bromo-4-méthylnicotinamide

L'intermédiaire 36.1 (1,4 g, 5,18 mmol) est mis en réaction avec H₂SO₄ 90% (25 ml). Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 jours. Le

mélange réactionnel est neutralisé par une solution aqueuse saturée en Na_2CO_3 puis est extrait avec AcOEt. Le solide obtenu est repris dans AcOEt et filtré.

5 On obtient 880 mg du composé du titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt 79%).

Intermédiaire 36.3

N-(pyridin-4-yl)-5-(5-carbamoyl-4-méthylpyridin-3-yl)-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide

10 Le composé du titre est synthétisé d'une manière analogue à l'intermédiaire 35.4, par une réaction de Suzuki entre l'intermédiaire 35.3 et l'intermédiaire 36.2, à l'échelle de 1,29 mmol. Il est recristallisé dans un mélange CHCl_3 / AcOEt.

15 On obtient 530 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 82%).

N-(pyridin-4-yl)-5-(5-carbamoyl-4-méthylpyridin-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide

20 L'intermédiaire 36.3 (550 mg, 1,09 mmol) est mis en réaction avec de l'acide trifluoroacétique (TFA) pendant 5 min à 0°C puis pendant 1,5 h à température ambiante. Le TFA est évaporé sous vide. Les traces de TFA sont éliminés par co-évaporation avec du toluène. Le solide blanc obtenu est mis en réaction avec une solution d'éthylènediamine (366 μl , 5,4 mmol) dans le THF (10 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant une nuit. Le mélange

25 réactionnel est filtré puis lavé par un mélange CH_3OH / H_2O .

On obtient 270 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 66%).

PF: >250°C

LC/MS/UV: MH+ 373 (100%)

30 **RMN (DMSO- d_6):** 2,25 (s, 3H), 7,54 (dd, J = 8,7, J = 1,1, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,6, 1H), 7,98 (d, J = 6,3, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,0, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 14,1 (s, 1H).

Exemple 37**Chlorhydrate de N-(pyridin-4-yl)-5-(4-méthyl-5-phénoxy-méthylpyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide**

5

Intermédiaire 37.1**5-bromo-4-méthylpyridine-3-carbaldéhyde**

Sous argon, une solution de n-butyllithium dans l'hexane (1,55 N, 4,6 ml) est additionnée goutte à goutte à une solution de 3,5-dibromo-4-méthylpyridine (intermédiaire 35.1, 1,76 g, 7 mmol) maintenue à -100°C . Après agitation pendant 5 min, de la DMF (0,84 ml, 1,54 équiv) est ajoutée goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant 20 min à -100°C puis 1h à -78° . Une solution aqueuse de NH_4Cl est ajoutée et le mélange réactionnel est extrait avec Et_2O / H_2O . Le solide jaune obtenu est purifié sur gel de silice (100 g) en éluant avec AcOEt / éther de pétrole (1 / 4).

10

15

On obtient 610 mg du composé du titre sous forme d'une huile incolore (Rdt 45%).

Intermédiaire 37.2**(5-bromo-4-phénylpyridin-3-yl)méthanol**

A de l'intermédiaire 37.1 (610 mg, 3,05 mmol) en solution dans MeOH (15 ml) est ajouté à 0°C du borohydrure de sodium (358 mg, 9,46 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 1,5 h puis est dilué avec AcOEt / H_2O . L'extraction par AcOEt fournit un solide blanc qui est chromatographié sur gel de silice (100 g). L'éluion avec AcOEt fournit 420 mg du composé du titre (Rdt 67%).

20

25

Intermédiaire 37.3**3-bromo-4-méthyl-5-phénoxy-méthylpyridine**

A de l'intermédiaire 37.2 (420 mg, 2,08 mmol) en solution dans un mélange de THF (10 ml) et de toluène (3 ml) sont ajoutés du phénol (0,22 ml, 2,50 mmol), de la triphénylphosphine (655 mg, 2,50 mmol) et du diéthylazodicarboxylate (0,393 ml, 2,50 mmol). Le mélange réactionnel est agité 3 jours à température ambiante puis est extrait avec AcOEt / H_2O . Le composé brut est purifié sur gel de silice (100 g). L'éluion par AcOEt / éther de pétrole (1/1) fournit un composé qui repris dans AcOEt et lavé avec NaOH 1N.

30

35

On obtient 380 mg du composé du titre sous forme d'une huile incolore (Rdt 66%).

Intermédiaire 37.4

5 **N-(pyridin-4-yl)-5-(4-méthyl-5-phénoxyméthylpyridin-3-yl)-1-(2-triméthylsilyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Le composé est synthétisé d'une manière analogue à l'intermédiaire 35.4, par une réaction de Suzuki entre les intermédiaires 35.3 et 37.3, à l'échelle de 1,37 mmol. Il est chromatographié sur gel de silice en éluant avec AcOEt.

10 On obtient 567 mg du composé du titre sous forme d'une huile incolore (Rdt 77%).

Chlorhydrate de N-(pyridin-4-yl)-5-(4-méthyl-5-phénoxyméthylpyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

15 La coupure du groupe protecteur SEM est effectuée par du fluorure de tétrabutylammonium de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 34, à l'échelle de 1,0 mmol. Le composé est repris avec MeOH puis filtré.

On obtient 230 mg du composé du titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt 49%).

PF: 160°C

LC/MS/UV: MH+ 436 (98,8%)

20 **RMN (DMSO-d₆):** 2,40 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 7,07 (t, J = 4,85, 1H), 7,19 (d, J = 7,9, 2H), 7,42 (t, J = 5,3, 2H), 7,56 (dd, J = 8,4, J = 1,5, 1H), 7,88 (d, J = 8,6, 1H), 7,99 (d, J = 6,3, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,54 (d, J = 6,0, 2H),
25 8,70 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 14,05 (s, 1H)

Exemple 38

N-(pyridin-4-yl)-5-pyridin-4-yl-1H-indazole-3-carboxamide

30

Intermédiaire 38.1

N-(pyridin-4-yl)-5-pyridin-4-yl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide

Le composé est préparé de manière analogue à l'intermédiaire 35.4.

35 L'intermédiaire 35.3 (2 mmol) est mis en réaction avec du 4-iodopyridine. Le composé obtenu est lavé par AcOEt.

On obtient 604 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 68%).

N-(pyridin-4-yl)-5-pyridin-4-yl-1H-indazole-3-carboxamide

La coupure du groupe protecteur SEM est effectuée par du fluorure de tétrabutylammonium de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 34, à l'échelle de 1,35 mmol. Le produit brut est extrait par AcOEt / Na₂CO₃. L'évaporation de la phase organique donne un résidu qui est repris dans CH₂Cl₂ et isolé par filtration.

On obtient 160 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 37%).

10 **PF:** 192°C

LC/MS/UV: MH+ 316 (100%)

RMN(DMSO-d₆): 7,76 (d, J = 5,9, 2H), 7,83 (d, J = 8,8, 1H), 7,89 (d, J = 8,8, 1H), 7,94 (d, J = 6,2, 2H), 8,47 (d, J = 6,2, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,66 (d, J = 6,1, 2H), 10,82 (s, 1H), 14,04 (s, 1H).

15

Exemple 39**N-(pyridin-4-yl)-5-pyridin-2-yl-1H-indazole-3-carboxamide****Intermédiaire 39.1**

20 **Pyridin-4-ylamide d'acide 5-pyridinyl-2-yl-1-(2-triméthylsilanyléthoxy-méthyl)-1H-indazole-3-carboxylique**

Le composé est préparé de manière analogue à l'intermédiaire 35.4. L'intermédiaire 35.3 est mis en réaction avec de la 2-bromopyridine à l'échelle de 1,89 mmol. Le brut de réaction est purifié sur gel de silice. L'élution avec AcOEt fournit un composé qui est cristallisé dans AcOEt / éther de pétrole.

On obtient 230 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 27%).

N-(pyridin-4-yl)-5-pyridin-2-yl-1H-indazole-3-carboxamide

30 La coupure du groupe protecteur SEM est effectuée par du fluorure de tétrabutylammonium de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 38, à l'échelle de 0,51 mmol.

Le brut de réaction est chromatographié sur gel de silice (54 g) en éluant avec AcOEt / MeOH (95 /5) . Le composé ainsi purifié est lavé avec MeOH.

35 On obtient 95 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 59%).

PF: >250°C

LC/MS/UV: MH+ 316 (100%)

RMN(DMSO-d6): 7,37 (dd, J = 7,3, J = 5,0, 1H), 7,79 (d, J = 8,8, 1H), 7,92 (td, J = 7,7, J = 1,6, 1H), 7,95 (d, J = 6,3, 2H), 8,03 (d, J = 7,9, 1H), 8,23 (dd, J = 8,8, J = 1,3, 1H), 8,49 (d, J = 6,3, 2H), 8,71 (d, J = 4,1, 1H), 8,94 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 14,0 (s, 1H).

5

Exemple 40**N-(pyridin-4-yl)-5-phényl-1H-indazole-3-carboxamide****Intermédiaire 40.1**10 **N-(pyridin-4-yl)-5-phényl-1-(2-triméthylsilanyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Le composé est préparé de manière analogue à l'intermédiaire 35.4. L'intermédiaire 35.3 est mis en réaction avec du 4-iodobenzène à l'échelle de 2 mmol. Le produit brut est élué sur gel de silice (150 g) avec AcOEt.

15 On obtient 730 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 82%).

N-(pyridin-4-yl)-5-phényl-1H-indazole-3-carboxamide

20 Le composé est obtenu de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 38 à l'échelle de 1,64 mmol.

Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (200 g) en éluant avec un mélange AcOEt / MeOH (95 / 5). Le composé ainsi obtenu est lavé avec MeOH.

25 On obtient 226 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 44%).

PF: >250°C

LC/MS/UV: MH+ 315 (100%)

30 **RMN (DMSO-d6):** 7,40 (t, J = 7,3, 1H), 7,52 (t, J = 7,6, 2H), 7,73 (d, J = 7,5, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,95 (d, J = 6,3, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,1, 2H), 10,79 (s, 1H), 14,0 (s, 1H).

Exemple 41**N-(pyridin-4-yl)-5-isoquinolin-4-yl-1H-indazole-3-carboxamide**35 **Intermédiaire 41.1****5-iodo-1H-indazole-3-carbaldéhyde**

Sous argon, à une suspension de 5-iodoindole (9,722 g, 40 mmol) dans H₂O est ajouté par portion de 1 g du nitrite de sodium (27,6 g, 400 mmol) puis

goutte à goutte une solution d'HCl 6N (59 ml). La température du mélange réactionnel est maintenue en dessous de 15°C puis le mélange réactionnel est laissé sous vive agitation à température ambiante pendant une nuit. Les vapeurs nitreuses sont chassées sous courant d'argon puis le mélange réactionnel est filtré. Le lavage du solide avec H₂O suivi d'une purification sur gel de silice (600 g) en éluant suivant un gradient d'éluion, de CH₂Cl₂ à un mélange CH₂Cl₂ / AcOEt (9 / 1), permet d'isoler 1,37 g du composé du titre sous forme d'un solide brun (Rdt 12,5%).

LC/MS/UV : MH⁺ 273 (88,6%)

10

Intermédiaire 41.2

5-iodo-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carbaldéhyde

Sous argon, à une suspension d'hydrure de sodium (50% dans l'huile, 0,50 g, 10,4 mmol) dans de la DMF anhydre (10 ml) est ajouté de l'intermédiaire 15 41.1 (2,58 g, 9,5 mmol) puis goutte à goutte une solution de chlorure de triméthylsilyléthoxyméthyle (SEMCl, 1,60 g ,9,6 mmol) dans de la DMF (5 ml). L'agitation est maintenue 1h à température ambiante. De l'eau est ajoutée puis la DMF est évaporée sous vide. Le résidu est repris dans CH₂Cl₂. La solution organique est lavée avec de la saumure, séchée puis évaporée sous 20 vide. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (500 g). L'éluion avec CH₂Cl₂ donne le composé du titre sous forme d'une huile visqueuse brune (Rdt 32%).

Intermédiaire 41.3

25 5-isoquinolin-4-yl-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carbaldéhyde

Sous argon à une solution de l'intermédiaire 41.2 (1,07 g, 2,66 mmol) dans du DME (10 ml) sont ajoutés du chlorhydrate d'acide isoquinolin-4-ylboronique (0,56 g, 2,66 mmol), une solution aqueuse de Na₂CO₃ (1,42 g , 13,4 mmol 30 dans 5 ml H₂O) et du tétrakis(triphénylphosphine)palladium0 (0,160 g, 0,14 mmol, 0,05 équiv.). Le mélange réactionnel est chauffé au moyen d'un bain d'huile régulé à 85°C pendant 5 h puis est concentré sous vide. Le résidu est repris dans AcOEt. La solution organique est lavée avec de la saumure, séchée puis évaporée pour donner un produit brut qui est purifié sur gel de 35 silice (150 g). L'éluion selon un gradient allant de CH₂Cl₂ à CH₂Cl₂ / AcOEt (9 / 1) fournit 0,84 g du composé du titre(Rdt 78%).

Intermédiaire 41.4**Acide 5-isoquinolin-4-yl-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxylique**

A une solution d'intermédiaire 41.3 (0,50 g, 1,24 mmol) dans de la DMF (5 ml) maintenue à une température comprise entre 0°C et -5°C refroidie par un bain constitué d'un mélange de glace et de sel sont additionnés du 2-méthyl-2-butène (5 ml), de la DMF (5 ml) puis une solution aqueuse (10 ml) de chlorite de sodium (1,12 g) et de dihydrogénophosphate de sodium (1,37 g, sous forme d'hydrate). La température du mélange réactionnel est maintenue à 0°C pendant 30 minutes, puis le mélange réactionnel est agité pendant 4,5 h à température ambiante et ,après acidification par HCl 6N (5ml), pendant une nuit. Le mélange réactionnel est évaporé. Le résidu est repris dans AcOEt. Cette solution est lavée avec H₂O et de la saumure, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée pour donner 0,50 g du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 96%).

Intermédiaire 41.5**N-(pyridin-4-yl)-5-isoquinolin-4-yl-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Sous argon, à une solution d'intermédiaire 41.4 (0,50 g, 1,19 mmol) dans du THF anhydre (10 ml) maintenue à une température entre -5°C et 0°C sont ajoutés de l'isopropylchloroformiate (1M dans le toluène, 1,2 ml) et de la N-méthylmorpholine (0,120 g, 1,2 mmol). On laisse réagir 15 min avant d'ajouter de la 4-aminopyridine (0,114 g, 1,2 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 30 min à 0°C puis une nuit à température ambiante, puis il est évaporé et repris dans AcOEt. La solution organique est lavée avec de la saumure, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice. L'élution par un mélange CH₂Cl₂ / MeOH (9/1) permet d'isoler 250 mg du composé du titre sous forme d'une huile jaune (Rdt 42%).

N-(pyridin-4-yl)-5-isoquinolin-4-yl-1H-indazole-3-carboxamide

Sous argon, un mélange d'intermédiaire 41.5 (0,250 g, 0,5 mmol), de 1,2-diaminoéthane (0,150 g, 2,5 mmol) et de fluorure de tétrabutylammonium dans du THF (1M, 5 ml) est chauffé à 70°C pendant une nuit. Le mélange réactionnel est évaporé sous vide. Le résidu est repris avec AcOEt. Cette solution est lavée avec une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée et de la saumure, puis séchée et évaporée. Le solide obtenu est lavé avec Et₂O puis

purifié sur gel de silice (50 g). Le composé obtenu est élué avec un mélange AcOEt / MeOH (9 / 1). Il est repris un mélange Et₂O / éther de pétrole puis filtré.

5 On obtient 182 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 58%).

PF: >250°C

LC/MS/UV: MH+ 366 (99,4%)

RMN(DMSO-d₆): 7,65 (d, J = 8,5, 1H), 7,76 (t, J = 7,3, 1H), 7,81 (t, J = 7,4, 1H), 7,88 (dd, J = 8,4, J = 3,3, 2H), 7,92 (d, J = 6,1, 2H), 8,26 (d, J = 8,0, 1H),
10 8,34 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,9, 2H), 8,52 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 10,85 (s, 1H),
14,2 (s, 1H).

Exemple 42

N-(pyridin-3-ylméthyl)-5-isoquinolin-4-yl-1H-indazole-3-carboxamide

15

Intermédiaire 42.1

N-(pyridin-3-ylméthyl)-5-isoquinolin-4-yl-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide

20 Le composé est préparé de manière similaire à l'intermédiaire 41.5 en couplant l'intermédiaire 41.4 à de la 3-picolyamine, à l'échelle de 2,4 mmol. Le composé brut est purifié sur gel de silice (100 g). L'élution avec CH₂Cl₂ / MeOH (9/1) permet d'isoler 1,09 g du composé du titre (Rdt 89%).

N-(pyridin-3-ylméthyl)-5-isoquinolin-4-yl-1H-indazole-3-carboxamide

25 Le groupe protecteur SEM de l'intermédiaire 42.1 est coupé par du TBAF de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 41. Le produit brut est lavé avec Et₂O.

On obtient 0,726 g du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 89%).

30 **PF:** 238°C

LC/MS/UV: MH+ 380 (100%)

RMN(DMSO-d₆): 4,50 (d, J = 6,6, 1H), 7,33 (dd, J = 7,7, J = 4,8, 1H), 7,58 (d, J = 8,5, 1H) 7,8 (m, 5H), 8,23 (d, J = 8,1, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,43 (d, J = 4,5, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,15 (t, J = 6,2, 1H), 9,35 (s, 1H), 13,8 (s, 1H)

Exemple 43**N-(3-cyanophényl)-5-isoquinolin-4-yl-1H-indazole-3-carboxamide**5 **Intermédiaire 43.1****N-(3-cyanophényl)-5-isoquinolin-4-yl-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Le composé est préparé de manière similaire à l'intermédiaire 41.5 en couplant l'intermédiaire 41.4 à du 3-aminobenzonitrile, à l'échelle de 2,4 mmol. Le composé brut est purifié sur gel de silice (80g). Un gradient d'élution de CH₂Cl₂ à AcOEt permet d'isoler 0,80 g du composé du titre (Rdt 64%).

N-(3-cyanophényl)-5-isoquinolin-4-yl-1H-indazole-3-carboxamide

Le groupe protecteur SEM de l'intermédiaire 43.1 est coupé par du TBAF de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 42, à l'échelle de 1,54 mmol. Ce composé est purifié par élution sur gel de silice (70 g) avec AcOEt

On obtient 238 mg du composé du titre sous forme d'un solide jaune (Rdt 40%).

20 **PF:** >260°C

LC/MS/UV: MH+ 390 (100 %)

RMN(DMSO-d₆): 7,55 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,6, 1H), 7,75 (t, J = 7,4, 1H), 7,80 (t, J = 7,5, 1H), 7,87 (d, J = 8,6, 2H), 8,20 (d, J = 7,7, 1H), 8,24 (d, J = 8,1, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 14,1 (s, 1H).

Exemple 44**N-(4-sulfamoylphényl)-5-isoquinolin-4-yl-1H-indazole-3-carboxamide**30 **Intermédiaire 44.1****N-(4-sulfamoylphényl)-5-isoquinolin-4-yl-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Le composé est préparé de manière similaire à l'intermédiaire 41.5 en couplant l'intermédiaire 41.4 à de la sulfanilamide, à l'échelle de 2,4 mmol. Le composé brut est purifié sur gel de silice (80 g). Un gradient d'élution, de CH₂Cl₂ à CH₂Cl₂ / MeOH (95 / 5) permet d'isoler 210 mg du composé du titre (Rdt 15%).

N-(4-sulfamoylphényl)-5-isoquinolin-4-yl-1H-indazole-3-carboxamide

Le groupe protecteur SEM de l'intermédiaire 44.1 est coupé par du TBAF de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 42, à l'échelle de 0,366 mmol. Ce composé est repris avec du méthanol chaud sous reflux puis
5 filtré.

On obtient 105 mg du composé du titre (Rdt 64%).

PF: >260°C

LC/MS/UV: MH+ 444 (98%)

10 **RMN (DMSO-d6):** 7,24 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,6, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,87 (d, J = 6,9, 2H), 8,07 (d, J = 8,6, 2H), 8,25 (d, J = 8,1, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 14,1 (s, 1H)

Exemple 45**Acide 4-[5-(isoquinolin-4-yl)-1H-indazole-3-carboxylamino]benzoïque**

15

Intermédiaire 45.1**4-{5-(isoquinolin-4-yl)-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxylamino}benzoate d'éthyle**

20 Le composé est préparé de manière similaire à l'intermédiaire 41.5 en couplant l'intermédiaire 41.4 à du 4-aminobenzoate d'éthyle, à l'échelle de 2,4 mmol. Le composé brut est purifié sur gel de silice (80 g). Un gradient d'élution, de CH₂Cl₂ à CH₂Cl₂ / AcOEt (7 / 3) permet d'isoler 0,62 g du composé du titre sous forme d'une huile (Rdt 46%).

25 **Intermédiaire 45.2****4-[5-(isoquinolin-4-yl)-1H-indazole-3-carboxylamino]benzoate d'éthyle**

Le groupe protecteur SEM de l'intermédiaire 45.1 est coupé par du TBAF de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 42, à l'échelle de 1,1 mmol. Ce composé repris dans Et₂O puis filtré.

30 On obtient 292 mg d'un mélange du produit du titre (Rdt 96%) et de l'acide correspondant (Rdt 4%).

Acide 4-[5-(isoquinolin-4-yl)-1H-indazole-3-carboxylamino]benzoïque

35 A une suspension de l'intermédiaire 45.2 (290 mg, 0,67 mmol) dans le THF (5 ml) est ajoutée une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium (36 mg / 1ml H₂O, 1,48 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant une nuit puis acidifié par HCl 1N (1,5 ml). L'évaporation des solvants donne un

solide qui est repris dans H₂O, filtré, lavé avec H₂O et Et₂O. Le solide obtenu est séché sous vide en présence de P₂O₅.

On obtient 0,278 g du composé du titre sous forme d'un solide gris (Rdt 62%).

PF: >260°C

5 **LC/MS/UV:** MH+ 409 (100%)

RMN(DMSO-d₆): raies larges en accord avec la structure proposée.

Exemple 46

N-(pyridin-4-yl)-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide

10

Intermédiaire 46.1

5-nitro-1H-indazole-3-carbaldéhyde

Cet intermédiaire est préparé de manière analogue à l'intermédiaire 41.1 par réaction de l'acide nitreux sur du 5-nitroindole à l'échelle de 30 mmol. Le mélange réactionnel est extrait avec AcOEt. La phase organique est lavée avec de la saumure puis séchée sur Na₂SO₄. L'évaporation sous vide donne un solide rougeâtre qui est lavé avec de l'éther de pétrole et séché sous vide. On obtient 5,51 g du composé du titre (Rdt 96%).

15

20 **Intermédiaire 46.2**

5-nitro-1-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)-1H-indazole-3-carbaldéhyde

Sous argon, à une solution d'intermédiaire 46.1 (5,4 g, 28,25 mmol) dans CH₂Cl₂ anhydre (250 ml) maintenue à 0°C par un bain de glace, sont ajoutés de la 4-diméthylaminopyridine (3,63 g, 29,71 mmol) puis après quelques minutes, goutte à goutte du chlorure de 2-mésitylènesulfonyle (6,50 g, 29,71 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (100 ml). Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à 0°C puis une nuit à température ambiante. De l'eau est ajoutée. Le mélange réactionnel est extrait avec CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée pour donner un solide brun, il est purifié par chromatographie sur gel de silice (300 g) en éluant avec CH₂Cl₂. Un solide se sépare après concentration des fractions sous vide qui est filtré puis lavé avec Et₂O et de l'éther de pétrole. On obtient 5 g du composé du titre sous forme d'un solide beige (Rdt 50%).

25

30

Intermédiaire 46.3**Acide 5-nitro-1-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)-1H-indazole-3-carboxylique**

- 5 La fonction aldéhyde de l'intermédiaire 46.2 est oxydée en acide carboxylique par du chlorite de sodium de manière similaire à l'intermédiaire 41.4, à l'échelle de 13,4 mmol.
- Le produit brut, une huile jaune, est cristallisé dans un mélange éther de pétrole / Et₂O.
- 10 On obtient 4,47 g du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 85%).

Intermédiaire 46.4**N-(pyridin-4-yl)-5-nitro-1-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

- 15 L'intermédiaire 46.4 est obtenu de manière similaire à l'intermédiaire 41.5 en couplant l'intermédiaire 46.3 à de 4-aminopyridine, à l'échelle de 4,78 mmol. Le brut de réaction est repris dans Et₂O. Un précipité se forme qui est filtré puis purifié par chromatographie sur gel de silice (80 g) en éluant par un
- 20 mélange AcOEt / CH₂Cl₂ (1 / 1).
- On obtient 0,69 g du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 31%).

Intermédiaire 46.5

- 25 **N-(pyridin-4-yl)-5-amino-1-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

- L'intermédiaire 46.4 (0,35 g, 0,75 mmol) est mis en suspension dans de l'éthanol (40 ml). Du chlorure d'étain (SnCl₂, 2H₂O, 0,847 g, 3,75 mmol) est ajouté puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 h. Il est
- 30 évaporé sous vide. Le résidu est repris dans H₂O et le pH est ajusté à pH 8 par l'addition de soude 2N. L'extraction par un mélange CH₂Cl₂ / CHCl₃ suivi d'un lavage par de la saumure, d'un séchage sur Na₂SO₄ puis d'une évaporation sous vide donne un produit brut qui est repris dans un mélange
- Et₂O / éther de pétrole puis filtré.
- 35 On obtient 0,282 g du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 86%).

N-(pyridin-4-yl)-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide

A de l'intermédiaire 46.5 (0,277 g, 0,636 mmol) en solution dans du 1,4-dioxane est ajoutée une solution de soude 1N (3,18 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C par un bain d'huile, pendant 4 h. Le mélange réactionnel est neutralisé par addition d'une solution HCl 1N (3,2 ml) puis évaporé. Le résidu est repris avec H₂O. Le pH est ajusté à pH neutre. Il se forme un précipité qui est filtré, lavé avec H₂O puis avec Et₂O. On obtient 121 mg du composé du titre sous forme d'un solide brun (Rdt 75%).

PF: >260°C

LC/MS/UV: MH⁺ 254 (100%)

RMN(DMSO-d₆): 5,13 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 8,44 (d, 2H), 10,49 (s, 1H), 13,46 (s, 1H).

15

Exemple 47**N-(pyridin-4-yl)-5-(3-méthylbutyrylamino)-1H-indazole-3-carboxamide****Intermédiaire 47.1****N-(pyridin-4-yl)-5-(3-méthyl-butylamino)-1-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Sous argon, à une solution d'intermédiaire 46.5 (240 mg, 0,55 mmol) dans CH₂Cl₂ anhydre (5 ml) maintenue à 0°C, sont ajoutés de la N,N-diisopropyléthylamine (72 mg, 0,55 mmol) puis du chlorure d'isovaléryle (68 mg, 0,55 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (2 ml). L'agitation est maintenue 30 min à 0°C puis une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est évaporé. Le résidu est repris dans AcOEt. La solution organique est lavée avec NaHCO₃, de la saumure puis séchée sur Na₂SO₄. Le résidu d'évaporation est repris dans Et₂O. Le composé obtenu est isolé par filtration puis lavé avec Et₂O.

25
30

On obtient 198 mg du composé du titre (Rdt 69%).

N-(pyridin-4-yl)-5-(3-méthylbutyrylamino)-1H-indazole-3-carboxamide

Le composé est préparé par coupure du groupe protecteur mésitylènesulfonyl par de la soude d'une manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 46.

35

On obtient 76,5 mg du composé du titre sous forme d'un solide brun (Rdt 60%).

PF: >260°C

LC/MS/UV: MH+ 338 (95,3%)

RMN(DMSO-d6): 0,95 (d, 6H), 2,12 (m, 1H), 2,21 (d, 2H), 7,63 (s, 2H), 8,15 (d, 2H), 8,59 (d, 2H), 8,61 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 13,96 (s, 1H).

5

Exemple 48

N-(pyridin-4-yl)-5-(3-phénylpropionylamino)-1H-indazole-3-carboxamide

Intermédiaire 48.1

10 **N-(pyridin-4-yl)-5-(3-phénylpropionylamino)-1-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

Le composé est préparé de manière analogue à l'intermédiaire 47.1 en faisant réagir l'intermédiaire 46.5 avec du chlorure d'hydrocinnamoyle, à l'échelle de 0,55 mmol.

15 Le brut de réaction est repris dans Et₂O puis filtré.
On obtient 227 mg du composé du titre (Rdt 72%).

N-(pyridin-4-yl)-5-(3-phénylpropionylamino)-1H-indazole-3-carboxamide

20 Le groupe protecteur mésitylènesulfonyle est coupé par de la soude d'une manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 46, à l'échelle de 0,40 mmol.

On obtient 95 mg du composé du titre sous forme d'un solide brun (Rdt 62%).

PF: ~240°C

LC/MS/UV: MH+ 386 (99,4%)

25 RMN(DMSO-d6): 2,64 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,62 (s, 2H), 8,10 (d, 2H), 8,55 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 13,92 (s, 1H).

Exemple 49

30 **N-(pyridin-4-yl)-5-nitro-1H-indazole-3-carboxamide**

Le groupe protecteur mésitylènesulfonyle de l'intermédiaire 46.4 est coupé avec de la soude, de manière analogue à l'exemple 46, à l'échelle de 0,7 mmol.

35 On obtient 0,20 g du composé du titre sous forme d'un solide jaune (Rdt 100%).

PF : >260°C

LC/MS/UV : MH+ 284 (100%)

RMN(DMSO-d6):

Exemple 50**N-(pyridin-4-yl)-5-iodo-1H-indazole-3-carboxamide**

5 Le groupe protecteur SEM de l'intermédiaire 34.3 est coupé par du TBAF, de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 41, à l'échelle de 0,5 mmol. Le brut de réaction est lavé avec Et₂O.

On obtient 297 mg du composé du titre.

PF : >260°C

LC/MS/UV : MH+365 (100%)

10 RMN(DMSO-d₆): 7,59 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,54 (d, 2H), 8,61 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 14,16 (s, 1H).

Exemple 51**N-(pyridin-4-yl)-5-cyano-1H-indazole-3-carboxamide**

15

Intermédiaire 51.1**3-formyl-1H-indazole-5-carbonitrile**

A une solution aqueuse de nitrite de sodium (13,80 g, 200 mmol dans 400 ml H₂O) sont ajoutés du 5-cyanoindole (2,85 g, 20 mmol) puis goutte à goutte en 20 30 min une solution d'HCl 6N (30 ml). Le mélange réactionnel est agité pendant 3 h puis filtré. Le solide est repris dans AcOEt. La solution organique est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée.

On obtient le composé du titre sous forme d'un solide orange.

25 **Intermédiaire 51.2**

3-formyl-1-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)-1H-indazole-5-carbonitrile

A une solution de l'intermédiaire 51.1 (20 mmol) dans du THF anhydre (200 ml), maintenue à 0°C sont ajoutées de la 4-diméthylaminopyridine (2,21 g, 21 mmol) et une solution de chlorure de mésitylènesulfonyle (4,60 g, 21 mmol) dans du THF anhydre (50 ml). Le mélange réactionnel est agité à température 30 ambiante pendant une nuit . Il est filtré puis évaporé. Le résidu est repris dans AcOEt. La solution organique est lavée avec HCl 1N, H₂O et NaHCO₃ 10% puis séchée et concentrée sous vide. Le résidu est précipité par addition d'éther de pétrole.

35 On obtient 6,11 g du composé du titre sous forme d'un solide orange (Rdt 86%).

Intermédiaire 51.3**Acide 5-cyano-1-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)-1H-indazole-3-carboxylique**

Une solution de l'intermédiaire 51.2 (6,0 g, 17 mmol) dans de la DMF (100 ml) est refroidie à 0°C. Du 2-méthyl-2-butène (70 ml) puis une solution aqueuse (125 ml) de chlorite de sodium (80%, 15,3 g, 136 mmol) et de dihydrogénophosphate de sodium (NaH₂PO₄.H₂O, 18,7 g, 136 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 1h à température ambiante. Une solution d'HCl 4N (100 ml) est additionnée goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité pendant 2h. Le mélange est dilué avec H₂O et extrait avec AcOEt. La phase organique est lavée avec H₂O, séchée et évaporée. Le résidu est précipité dans un mélange Et₂O / éther de pétrole. On obtient 5,32 g du composé du titre sous forme d'une poudre de couleur crème (Rdt 84%).

15

Intermédiaire 51.4**[5-cyano-1-(2,4,6-triméthyl-benzènesulfonyl)-1H-indazol-3-yl]carbonyle carbonate d'isopropyle**

Sous argon, à une solution de l'intermédiaire 51.3 (5,32 g, 14,4 mmol) dans du THF anhydre (150 ml) maintenue à 0°C, sont ajoutées une solution d'isopropylchloroformiate dans le toluène (1M, 15,8 ml) et, goutte à goutte de la N-méthylmorpholine (1,74 ml, 15,8 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 min à 0°C puis 30 min à température ambiante. Le solvant est évaporé et le résidu est repris par Et₂O / H₂O. La phase organique est lavée avec H₂O, HCl 0,5N et NaHCO₃ 5% puis séchée et évaporée. On obtient 5,61 g du composé du titre sous forme d'un solide de couleur crème.

25

N-(pyridin-4-yl)-5-cyano-1H-indazole-3-carboxamide

Sous argon, de la 4-aminopyridine (2,32 g, 24,6 mmol) est ajouté à 5,61 g (12,3 mmol) de l'intermédiaire 51.4 en solution dans du THF anhydre (100 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 36 h. puis filtré. Le solide ainsi isolé est lavé avec du THF. Il est repris dans un mélange CH₂Cl₂ / MeOH et filtré. On obtient 3,95 g du composé du titre sous forme d'un solide de couleur crème (Rdt 72%).

35

PF : >250°C**LC/MS/UV** : MH+254 (100%)

RMN (DMSO-d6) : 7,80 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,47 (d, 2H), 8,65 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 14,3 (s, 1H).

Exemple 52

5 Sel d'acide méthanesulfonique de N-(pyridin-4-yl)-5-aminométhyl-1H-indazole-3-carboxamide

Une solution du composé obtenu à l'exemple 51 (263 mg, 1 mmol) dans un mélange AcOH / H₂O (25 ml / 5ml) est hydrogénée à pression atmosphérique en présence de 10% Pd / C (50 mg) pendant 3 h. Le catalyseur est filtré et le mélange est concentré sous vide. Le résidu est cristallisé dans un mélange isopropanol / H₂O.

On obtient 128 mg du composé du titre (Rdt 48%).

PF : >250°C

LC/MS/UV: MH+268 (100%)

15 RMN(DMSO-d6): (en accord avec C₁₄H₁₃N₅O; 1,5 CH₄O₃S) 2,31 (d, 2H), 7,60 (d, J = 8,8, 1H), 7,82 (d, J = 8,7, 1H), 8,21 (s, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (d, J = 6,8, 2H), 8,77 (d, J = 7,0, 2H), 11,79 (s, 1H), 14,32 (s, 1H).

Exemple 53

20 N-(pyridin-4-yl)-5-bromo-1H-indazole-3-carboxamide

Intermédiaire 53.1

5-bromoindazole-3-carbaldéhyde

A une solution aqueuse de nitrite de sodium (13,80 g, 200mmol dans 400 ml H₂O) sont ajoutés du 5-bromoindole (3,93 g, 20 mmol) puis lentement, en 25 min, une solution aqueuse HCl 6N (30 ml). Le mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 3h. Le mélange réactionnel est filtré et le solide recueilli est repris par AcOEt. Cette solution est séchée et évaporée.

30 Intermédiaire 53.2

5-bromo-1-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)-3-carbaldéhyde

A une solution de l'intermédiaire 53.1 (20 mmol) dans du THF anhydre (200 ml), maintenue à 0°C sont ajoutées de la 4-diméthylaminopyridine (2,21 g, 21 mmol) et une solution de chlorure de mésitylènesulfonyl (4,60 g, 21 mmol) dans du THF anhydre (50 ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit, puis est filtré et évaporé. Le résidu est repris dans AcOEt. La solution organique est lavée avec HCl 1N, H₂O et NaHCO₃ 10% puis séchée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur gel de silice en

éluant suivant un gradient de AcOEt / éther de pétrole (1 / 9) à AcOEt / éther de pétrole (1 / 4). Le composé purifié est recristallisé dans AcOEt / éther de pétrole.

On obtient 3,60 g du composé du titre sous forme d'un solide brun (Rdt 45%).

5

Intermédiaire 53.3

Acide 5-bromo-1-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)-3-carboxylique

A une solution de l'intermédiaire 53.2 (2,04 g, 5 mmol) dans de la DMF (50 ml) et de 2-méthyl-2-butène (20 ml) refroidie à 0°C est ajoutée en 20 min une solution aqueuse (40 ml) de chlorite de sodium (80%, 4,50 g, 50 mmol) et de dihydrogénophosphate de sodium (NaH₂PO₄.H₂O, 5,50 g, 40 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 1h à température ambiante. Une solution d'HCl 4N (30 ml) est additionnée goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité pendant 2h. Il est dilué avec H₂O (100 ml) et extrait avec Et₂O. La phase organique est lavée avec H₂O, séchée et évaporée. Le résidu est précipité dans un mélange CH₂Cl₂ / éther de pétrole.

10

15

On obtient 2,1 g du composé du titre sous forme d'un solide brun (Rdt 100%).

Intermédiaire 53.4

[5-bromo-1-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)-1H-indazol-3-yl]carbonate d'isopropyle

Sous argon, à une solution de l'intermédiaire 53.3 (5 mmol) dans du THF anhydre (50 ml) maintenue à 0°C, sont ajoutées une solution d'isopropylchloroformiate dans le toluène (1M, 5,5 ml) et, goutte à goutte, de la N-méthylmorpholine (605 µl, 5,5 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 min à 0°C puis 30 min à température ambiante. Le solvant est évaporé et le résidu est repris par Et₂O / H₂O. La phase organique est lavée avec H₂O, HCl 0,5N et NaHCO₃ 5% puis séchée et évaporée.

25

On obtient 2,58 g du composé du titre sous forme d'une gomme rouge-noir.

30

N-(pyridin-4-yl)-5-bromo-1H-indazole-3-carboxamide

Sous argon, de la 4-aminopyridine (941 mg, 10 mmol) et de l'intermédiaire 53.4 (5 mmol) en solution dans du THF anhydre (35 ml) sont chauffés à 60°C pendant 36 h. Le mélange réactionnel est évaporé. Le résidu est repris avec Et₂O. La solution étherée est évaporée. Le résidu est recristallisé dans MeOH / CH₂Cl₂.

35

On obtient 186 mg du composé du titre (Rdt 12%).

LC/MS/UV : MH+317 (99,5%)

RMN(DMSO-d6): 7,59 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 10,80 (s, 1H), 14,1 (s, 1H).

Exemple 54 :

5 N-(pyridin-4-yl)-5-[4-méthyl-5-(pyridin-3-ylcarbamoyl)-pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide

Intermédiaire 54.1

Acide 5-bromo-4-méthylnicotinique

10 Sous argon, une solution de 3,5-dibromo-4-méthylpyridine (intermédiaire 35.1, 2,51 g, 10 mmol) dans du THF anhydre (100 ml), est mis en réaction à une température de -100°C avec une solution de n-butyllithium dans l'hexane (1,6 N, 6,5 ml). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 min puis de la carboglace est ajoutée. La température est maintenue pendant 15 min à $-$
15 85°C , pendant 1h30 à -78°C et 2h à température ambiante. De l'eau est ajoutée. Les solvants sont évaporés sous vide et le résidu est purifié en éluant sur de la silice greffée diol avec du MeOH.

On obtient 1,66 g du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 77%).

20

Intermédiaire 54.2

5-bromo-4-méthyl-N-pyridin-3-ylnicotinamide

Sous argon, à une solution d'intermédiaire 54.1 (1,22 g, 5,65 mmol) dans de la DMF anhydre (60 ml) est ajouté de l'hexafluorophosphate de O-(7-
25 azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N', N'-tétraméthyluronium (H A T U, 2,36 g, 6, 21 mmol). Le mélange réactionnel est agité 10 min avant d'ajouter de la 3-aminopyridine (740 mg, 7,86 mmol). L'agitation est maintenue 3 jours à température ambiante. La DMF est évaporée. Le résidu est repris par AcOEt / H₂O. La phase organique est lavée avec HCl 1N. Les phase aqueuses sont
30 combinées et portées à pH basique par l'addition de soude 1N puis extraites avec AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée.

On obtient 1,08 g du composé du titre sous forme d'un solide blanc (Rdt 65%).

Intermédiaire 54.3**N-(pyridin-4-yl)-5-[4-méthyl-5-(pyridin-3-ylcarbamoyle)-pyridin-3-yl]-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

- 5 A une solution d'intermédiaire 35.3 (640 mg, 1,29 mmol) et d'intermédiaire 54.2 (435 mg, 1,49 mmol) dans du DME (6 ml) est ajoutée une solution aqueuse de Na₂CO₃ (686 mg / 2,6 ml). Le mélange réactionnel est dégazé à l'argon. Du tétrakis(tiphénylphosphine)palladium (46 mg) est ajouté sous argon. Le mélange réactionnel est chauffé à 85°C pendant une nuit. Le solvant est évaporé. L'extraction avec AcOEt / H₂O permet d'isoler une huile qui est cristallisée dans un mélange AcOEt / CHCl₃. On obtient 504 mg du composé du titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt 67%).

15 N-(pyridin-4-yl)-5-[4-méthyl-5-(pyridin-3-ylcarbamoyle)-pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide

- Le composé est obtenu de manière similaire au mode opératoire décrit à l'exemple 36 par coupure du SEM de l'intermédiaire 54.3 (500 mg, 0,86 mmol). Le produit brut est repris dans CH₃OH. Le composé obtenu est isolé par filtration. On obtient 340 mg du composé du titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt 88%).

PF : >250°C

LC/MS/UV: MH+ 450 (97,7%)

- 25 **RMN (DMSO-d₆)**: 2,29 (s, 3H), 7,48 (dd, J = 8,0, J = 4,7, 1H), 7,57 (d, J = 8,5), 7,89 (d, J = 8,6, 1H), 7,98 (d, J = 5,2, 2H), 8,26 (m, 2H), 8,40 (d, J = 4,5, 1H), 8,52 (d, J = 5,2, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 13,8 (s, 1H).

30 Exemple 55**N-(pyridin-4-yl)-5-[8-(3-phénylpropionylamino)isoquinolin-4-yl]-1H-indazole-3-carboxylique****Intermédiaire 55.1****35 4-bromo-8-nitroisoquinoléine**

Sous argon, à température ambiante, à une solution de 4-bromoisoquinoléine (100 mmol, 21,24 g) dans du H₂SO₄ 36N (50 ml) est ajouté du HNO₃ 65% (200 mmol, 13,85 ml) par petites portions. Le mélange réactionnel est agité

3h à température ambiante. Il est refroidi à 0°C puis est dilué avec H₂O. Un précipité jaune se forme. Il est filtré. Le pH du filtrat est ajusté à pH 10 par addition lente de NaOH 5N. Le précipité blanc qui apparaît est extrait avec CH₂Cl₂. Cette solution organique est lavée avec de la saumure, séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous vide. Le résidu est purifié par élution sur gel de silice avec un mélange AcOEt /éther de pétrole. Le produit purifié est recristallisé dans de l'EtOH absolu.

On obtient 2,71 g du composé du titre sous forme de cristaux jaunes (Rdt 11%).

10 **PF:** 127-128°C

Intermédiaire 55.2

8-amino-4-bromoisquinoléine

A une solution de l'intermédiaire 55.1 (2,70 g, 10,7 mmol) dans EtOH (50 ml) est ajouté du chlorure d'étain (SnCl₂, 2H₂O, 12,04 g, 53,3 mmol) en solution dans un mélange d'EtOH (30 ml) et d'HCl 12 N (30 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 1h. Après refroidissement, le précipité orange est filtré puis repris dans l'eau. Le produit est extrait à pH basique par Et₂O. Les sels d'étain sont éliminés par filtration sur célite. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous vide. Le résidu est recristallisé dans de l'EtOH absolu.

On obtient 2,26 g du composé du titre (Rdt 94%).

PF: 200-201°C

RMN (DMSO-d₆): 6,5 (s, 2H), 6,85 (d,1H), 7,15 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

Intmédiaire 55.3

N-(4-bromoisquinolin-8-yl)-3-phénylpropionamide

A une solution d'intermédiaire 55.2 (265 mg, 1,18 mmol) dans du THF anhydre (20 ml) est ajoutée à 0°C du chlorure de 3-phénylpropionyle (176,5 µl, 1,18 mmol). L'agitation est maintenue une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est évaporé sous vide puis le résidu est extrait avec NaHCO₃ / AcOEt. La solution organique est lavée avec de la saumure, séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous vide. Le résidu est purifié sur gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt / éther de pétrole (2/3).

On obtient 340 mg du composé du titre (Rdt 82%).

PF: 174-175°C

RMN (DMSO-d6): 2,84 (t, J = 7,9, 2H), 2,99 (t, J = 7,9, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,92 (s, 3H), 8,76 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Intermédiaire 55.4

5 **N-(pyridin-4-yl)-5-[8-(3-phénylpropionylamino)isoquinolin-4-yl]-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

L'intermédiaire 55.3 et l'intermédiaire 35.3 sont couplés dans des conditions de Suzuki de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 35, à l'échelle de 0,93 mmol. Le produit brut est repris dans AcOEt / Et₂O puis filtré.

10 On obtient 380 mg du composé du titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt 64%).

N-(pyridin-4-yl)-5-[8-(3-phénylpropionylamino)isoquinolin-4-yl]-1H-indazole-3-carboxylique

15 Le composé est obtenu de manière similaire au mode opératoire décrit à l'exemple 36 par coupure du SEM de l'intermédiaire 55.4 (380 mg, 0,59 mmol). Le produit brut est lavé avec du THF puis avec Et₂O.

On obtient 150 mg du composé du titre sous forme d'une poudre jaunâtre (Rdt 50%).

20 **PF:** 205°C

LC/MS/UV : MH+513 (100%)

RMN (DMSO-d6): 2,87 (t, J = 6,4, 2H), 3,03 (t, J = 6,4, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,68 (d, J = 8,5, 2H), 7,80 (t, J = 8,0, 1H), 7,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,93 (d, J = 8,6, 1H), 7,97 (d, J = 5,1, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,3, 2H), 9,43

25 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 14,1 (s, 1H).

Exemple 56

Chlorhydrate N-(pyridinyl-4-yl)-5-[8-[(pyridine-3-carbonyl)amino]-isoquinolin-4-yl]-1H-indazole-3-carboxamide

30

Intermédiaire 56.1

N-(4-bromoisoquinolin-8-yl)nicotinamide

A une solution de 8-amino-4-bromoisoquinoléine (intermédiaire 55.2, 446 mg, 0,90 mmol) dans du THF anhydre (25 ml) sont ajoutés du chlorhydrate de chlorure de nicotinoyl (356 mg, 2 mmol), de la triéthylamine (558 µl, 2 mmol).
35 Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit. Le mélange réactionnel est dilué avec AcOEt (200 ml), est lavé 2 fois avec NaOH 1N (100 ml) puis la

phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et évaporée sous vide. Le résidu est purifié sur gel de silice en éluant avec AcOEt.

On obtient 200 mg du composé du titre (Rdt 31%).

PF: 221-222°C

- 5 **RMN(DMSO-d₆)**: 7,62 (dd, J = 7,6, J = 4,4, 1H), 7,96 (dd, J = 6,9, J = 1,9, 1H), 8,00 (dd, J = 8,2, J = 8,2, 1H), 8,04 (d large, J = 8,8, 1H), 8,44 (ddd, J = 2,2, J = 2,2, J = 7,6, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 5,7, J = 1,3, 1H), 9,26 (d large, J = 1,9, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

10 **Intermédiaire 56.2**

N-(pyridinyl-4-yl)-5-{8-[(pyridine-3-carbonyl)amino]isoquinolin-4-yl}-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide

- L'intermédiaire précédent et l'intermédiaire 35.3 sont couplés dans des conditions de Suzuki de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 35, à l'échelle de 0,79 mmol. Le produit brut est repris dans CH₃OH / AcOEt puis filtré. Le filtrat est concentré. Le résidu est repris dans du AcOEt chaud et le produit obtenu est isolé par filtration.

On obtient 360 mg du composé du titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt 73%).

20

Chlorhydrate N-(pyridinyl-4-yl)-5-{8-[(pyridine-3-carbonyl)amino]-isoquinolin-4-yl}-1H-indazole-3-carboxamide

- Le composé est obtenu de manière similaire au mode opératoire décrit à l'exemple 36 par coupure du SEM de l'intermédiaire 56.2 (360 mg, 0,58 mmol). Le produit brut est repris à chaud dans un mélange CH₂Cl₂ / MeOH puis filtré. Le filtrat est acidifié par addition d'HCl 6N. Le précipité qui apparaît est filtré. Le solide est lavé par un mélange CH₃OH / Et₂O.

On obtient 140 mg du composé du titre sous forme d'une poudre (Rdt 46%).

PF : >250°C

- 30 **LC/MS/UV** : MH+486 (100%)

RMN (DMSO-d₆) : 7,70 (dd, J = 4,4, J = 6,3, 1H), 7,74 (d, J = 8,2, 1H), 7,82 (dd, J = 5,7, J = 3,2, 1H), 7,99 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,3, 2H), 8,55 (d, J = 8,2, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,77 (d, J = 6,3, 2H), 8,87 (d, J = 3,8, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 11,90 (s, 1H), 14,52 (s, 1H).

Exemple 57**N-(pyridin-4-yl)-5-(8-benzylaminoisoquinolin-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide**

5

Intermédiaire 57.1**benzyl(4-bromoisoquinolin-8-yl)amine**

Sous argon, à une solution de 8-amino-4-bromoisoquinoléine (intermédiaire 55.2, 1,11g, 5 mmol) dans de l'EtOH absolu (60 ml) est ajouté du benzaldéhyde (584 µl, 5,75 mmol). Le mélange est chauffé à 90°C pendant 24h. Il est refroidi à 0°C puis du cyanoborohydrure de sodium (NaBH₃CN, 3,3 g, 50 mmol) est additionné en petites portions. L'agitation est maintenue 2h à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec AcOEt (600 ml) puis est lavé avec H₂O. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée. Le résidu est purifié sur gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt / éther de pétrole (1/4).

10

15

On obtient 640 mg du composé du titre (Rdt 41%).

PF: 193-194°C

RMN(DMSO-d₆): 4,54 (d, J = 5,7, 2H), 6,60 (d, J = 8,2, 1H), 7,18 (d, J = 8,2, 1H), 7,23 (dd, J = 7,2, J = 7,2, 1H), 7,32 (dd, J = 7,9, J = 7,9, 2H), 7,41 (d, J = 7,9, 2H), 7,56 (dd, J = 8,2, J = 8,2, 1H), 7,79 (t, J = 6,0, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,62 (s, 1H).

20

Intermédiaire 57.2**25 N-(pyridin-4-yl)-5-(8-benzylaminoisoquinolin-4-yl)-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

L'intermédiaire 57.1 et l'intermédiaire 35.3 sont couplés dans des conditions de Suzuki de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 35, à l'échelle de 0,91 mmol. Le produit brut est cristallisé dans CHCl₃ / Et₂O .

30

On obtient 510 mg du composé du titre sous forme d'une poudre jaune (Rdt 94%).

N-(pyridin-4-yl)-5-(8-benzylaminoisoquinolin-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

Ce composé est obtenu de manière similaire au mode opératoire décrit à l'exemple 36 par coupure du SEM de l'intermédiaire 57.2 (510 mg, 0,85 mmol). Le produit brut est repris dans CH₃OH. Le mélange est agité pendant 30 min. Le solide est filtré, lavé avec MeOH puis avec Et₂O.

35

On obtient 60 mg du composé du titre sous forme d'une poudre jaune (Rdt 15%).

PF : >250°C

LC/MS/UV : MH+ 471 (94,8%)

- 5 **RMN (DMSO-d6)** : 4,47 (d, J = 5,5, 1H), 6,53 (d, J = 8,2, 1H), 6,91 (d, J = 8,2, 1H), 7,23 (d, J = 7,2, 1H), 7,34 (t, J = 7,2, 2H), 7,39 (t, J = 7,2, 1H), 7,45 (d, J = 7,2, 2H), 7,56 (d, J = 8,2, 1H), 7,71 (t, J = 5,3, 1H), 7,83 (d, J = 8,8, 1H), 7,91 (d, J = 5,0, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0, 2H), 9,70 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 13,92 (s, 1H).

10

Exemple 58

N-(pyridin-4-yl)-5-(8-benzoylaminoisoquinolin-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

15 **Intermédiaire 58.1**

N-(4-bromoisoquinolin-8-yl)benzamide

L'intermédiaire est préparé de manière analogue à l'intermédiaire 55.3 à partir de 8-amino-4-bromoisoquinoléine et de chlorure de benzoyle, à l'échelle de 1,18 mmol.

- 20 On obtient 350 mg du composé du titre (Rdt 91%).

PF: 224-225°C

RMN(DMSO-d6): 7,6 (m, 3H), 7,9 (dd, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,15 (d, 2H), 8,60 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,80 (s, 1H)

25 **Intermédiaire 58.2**

N-(pyridin-4-yl)-5-(8-benzoylaminoisoquinolin-4-yl)-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide

- 30 L'intermédiaire 58.1 et l'intermédiaire 35.3 sont couplés dans des conditions de Suzuki de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 35, à l'échelle de 0,67 mmol. En fin de réaction, H₂O et AcOEt sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 1h. Le produit obtenu est isolé par filtration.

On obtient 310 mg du composé du titre sous forme d'une poudre de couleur crème (Rdt 75%).

35

N-(pyridin-4-yl)-5-(8-benzoylaminoisoquinolin-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

Le composé est obtenu de manière similaire au mode opératoire décrit à l'exemple 36 par coupure du SEM de l'intermédiaire 58.2 (310 mg, 0,50 mmol). Après réaction, le mélange réactionnel est filtré. Le solide est lavé avec THF et Et₂O. Le produit brut est repris dans MeOH. Le mélange est agité pendant 30 min. Le solide est filtré puis lavé avec MeOH et Et₂O.

On obtient 150 mg du composé du titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt 62%).

10 **PF** : >250°C

LC/MS/UV : MH+485 (100%)

RMN (DMSO-d₆) : 7,61 (t, J = 7,5, 2H), 7,67 (d, J = 8,2, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,83 (d, J = 5,0, 2H), 7,90 (d, J = 8,8, 1H), 7,93 (d, J = 5,7, 2H), 8,15 (d, J = 6,9, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0, 2H), 8,55 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 14,07 (s, 1H).

Exemple 59**N-(pyridin-4-yl)-5-[5-(3-phénylpropionylamino)isoquinolin-4-yl]-1H-indazole-3-carboxamide**

20

Intermédiaire 59.1**4-bromo-5-nitroisoquinoléine**

La nitration de 4-bromoisoquinoléine permet la synthèse de la 4-bromo-8-nitroisoquinoléine (intermédiaire 55.1) et de la 4-bromo-5-nitroisoquinoléine.

25 Le précipité jaune qui s'est formé après addition d'eau (voir synthèse de l'intermédiaire 55.1) est repris dans AcOEt. La solution est lavée avec une solution aqueuse de 10% NaHCO₃ puis avec de la saumure. Le produit brut obtenu après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation sous vide est recristallisé dans EtOH absolu.

30 On obtient 22,35 g du composé du titre sous forme de cristaux jaunes (Rdt 88%).

PF: 174-175°C

Intermédiaire 59.2**5-amino-4-bromoisoquinoléine**

35 Le composé est obtenu de manière analogue à l'intermédiaire 55.2 à l'échelle de 25 mmol. Le produit brut est recristallisé dans EtOH absolu.

On obtient 5,11 g du composé du titre sous forme de cristaux jaunes (Rdt 92%).

PF: 156-157°C

RMN (DMSO-d6) : 6,18 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,4
5 (s, 1H), 9,0 (s, 1H).

Intermédiaire 59.3

***N*-(4-bromoisoquinolin-5-yl)-3-phénylpropionamide**

Ce composé est préparé à partir de 5-amino-4-bromoisoquinoléine, de
10 manière analogue à l'intermédiaire 55.3, à l'échelle de 1,6 mmol. Le produit
brut est purifié sur gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt / chlorure
de méthylène (1/5).

On obtient 470 mg du composé du titre (Rdt 83%).

PF: 168-169°C

RMN (DMSO-d6): 2,75 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 7,3 (m, 5H), 7,55 (d, 1H), 7,8 (t,
15 1H), 8,18 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,0 (s, 1H).

Intermédiaire 59.4

***N*-(pyridin-4-yl)-5-[5-(3-phénylpropionylamino)isoquinolin-4-yl]-1-(2- 20 triméthylsilyléthoxyméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide**

L'intermédiaire 59.3 et l'intermédiaire 35.3 sont couplés dans des conditions
de Suzuki de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 35, à
l'échelle de 1 mmol. La réaction est effectuée dans un mélange de DME (6
ml) et de DMSO (1 ml). Le mélange réactionnel est dilué avec AcOEt / H₂O
25 puis filtré. La phase organique est séparée, séchée sur Na₂SO₄ puis
évaporée. Le produit brut est purifié sur gel de silice en éluant par un mélange
AcOEt / MeOH (98 / 2).

On obtient 600 mg du composé du titre sous forme d'un solide de couleur
crème (Rdt 93%).

30

***N*-(pyridin-4-yl)-5-[5-(3-phénylpropionylamino)isoquinolin-4-yl]-1*H*- indazole-3-carboxamide**

Le composé est obtenu de manière similaire au mode opératoire décrit à
l'exemple 36 par coupure du SEM de l'intermédiaire 59.4 (600 mg, 0,93
35 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé pendant 3 jours à 60°C. Le
mélange réactionnel est dilué avec H₂O puis filtré. Le solide obtenu par
filtration est recristallisation dans de l'isopropanol, puis séché sous vide à
90°C.

On obtient 260 mg du composé du titre (Rdt 54%).

PF : 209-211°C

LC/MS/UV : MH+513 (99,4%)

5 **RMN (DMSO-d6)** : 1,41 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 6,81 (d, J = 7,6, 1H), 7,11 (t, J = 7,7, 1H), 7,18 (t, J = 7,7, 2H), 7,34 (d, J = 8,8, 1H), 7,59 (d, J = 7,6, 1H), 7,71 (d, J = 8,8, 1H), 7,76 (t, J = 8,0, 1H), 7,93 (d, J = 5,7, 2H), 8,17 (d, J = 8,2, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,7, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 10,80(s, 1H), 14,02 (s, 1H).

10 **Exemple 60**

N-(pyridin-4-yl)-5-(5-benzoylaminoisoquinolin-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

Intermédiaire 60.1

15 **N-(4-bromoisoquinolin-5-yl)benzamide**

L'intermédiaire est préparé de manière analogue à l'intermédiaire 55.3 à partir de 5-amino-4-bromoisoquinoléine et de chlorure de benzoyle, à l'échelle de 1 mmol.

On obtient 240 mg du composé du titre (Rdt 73%).

20 **PF**: 162-163°C

RMN (DMSO-d6): 7,6 (m, 3H), 7,85 (d, 2H), 8,1 (d, 2H), 8,25 (t, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

Intermédiaire 60.2

25 **N-(pyridin-4-yl)-5-(5-benzoylaminoisoquinolin-4-yl)-1-(2-triméthylsilyléthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide**

L'intermédiaire précédent et l'intermédiaire 35.3 sont couplés dans des conditions de Suzuki de manière analogue au mode opératoire décrit à l'exemple 59, à l'échelle de 1 mmol.

30 On obtient 65 mg du composé du titre sous forme d'une gomme jaune (Rdt 11%).

N-(pyridin-4-yl)-5-(5-benzoylaminoisoquinolin-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

35 Le composé est obtenu de manière similaire au mode opératoire décrit à l'exemple 36 par coupure du SEM de l'intermédiaire 60.2 (65 mg, 0,10 mmol).

Le produit brut est repris dans un mélange MeOH / CH₂Cl₂ puis filtré. Le filtrat est concentré et de l'éther est ajouté. Le solide est filtré puis séché.

On obtient 32 mg du composé du titre sous forme d'un solide beige (Rdt 62%).

5 **PF** : 241-243°C

LC/MS/UV : MH+485 (100%)

RMN (DMSO-d₆) : 7,03 (t, J = 6,9, 2H), 7,15 (d, J = 6,9, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,37 (d, J= 8,8, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 5,0, J = 1,3, 2H), 8,27 (dd, J = 5,7, J = 3,8, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 5,0, J = 1,3, 2H),

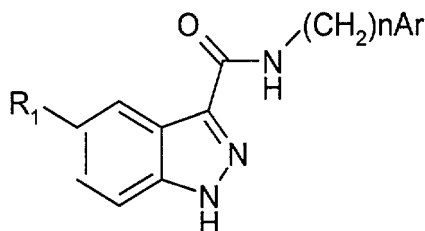
10 9,48 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 13,67 (1H).

Les tableaux suivant illustrent les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

Dans ces tableaux :

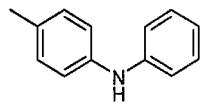
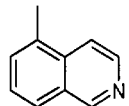
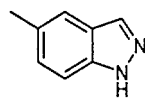
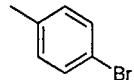
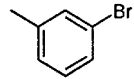
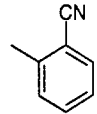
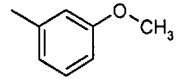
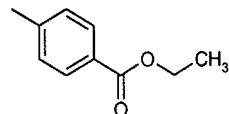
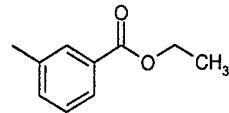
- 15 - F(°C) représente le point de fusion du composé en degré Celsius ;
 - M+H représente la masse du composé plus 1.

Tableau

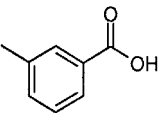
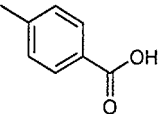



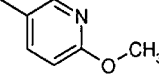
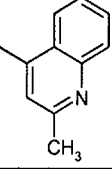
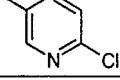
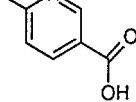


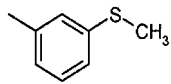
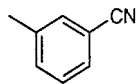
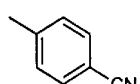
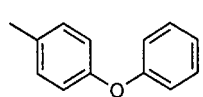
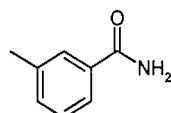
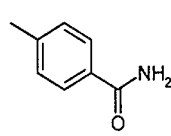
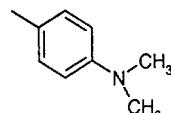
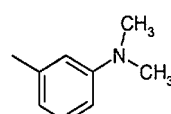
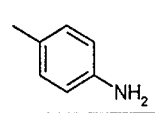
20

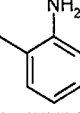
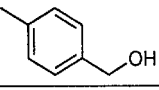



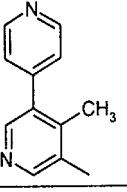

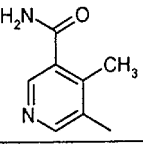

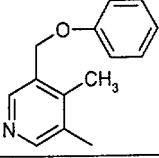





N°	R ₁	n	Ar	M+H	F (°C)
1.	H	3		270	154-155
2	H	2		305	197-198
3	H	0		317	>250



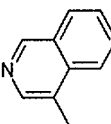

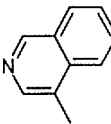

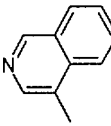
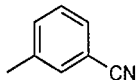
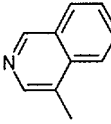
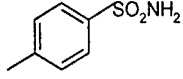
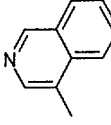
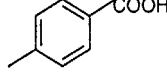

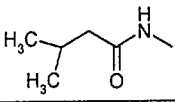

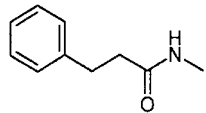

N°	R ₁	n	Ar	M+H	F (°C)
4	H	0		329	218
5	H	0		289	>250
6	H	0		278	>250
7	H	0		316	>250
8	H	0		316	229-230
9	H	0		263	251-252
10	H	0		268	180
11	H	0		310	227-228
12	H	0		310	187-188






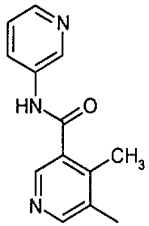

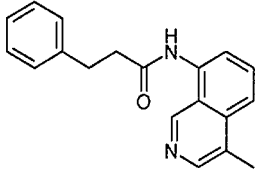

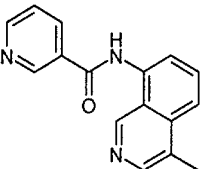

64

N°	R ₁	n	Ar	M+H	F (°C)
13.	H	0		282	>250
14.	H	0		282	>250
15.	H	0		239	>250
16.	H	0		239	>250
17.	H	0		240	>220
18.	H	0		269	217-218
19.	H	0		303	>250
20.	H	0		273	>250
21.	H	0		283	>250

N°	R ₁	n	Ar	M+H	F (°C)
22.	H	0		284	188
23.	H	0		263	242
24.	H	0		263	>250
25.	H	0		330	206
26.	H	0		281	>250
27.	H	0		281	>250
28.	H	0		281	>250
29.	H	0		281	191
30.	H	0		253	236

N°	R ₁	n	Ar	M+H	F (°C)
31.	H	0		253	185
32.	H	0		268	243
33.	H	0		246	>250
34.		0		316	196
35.		0		407	192
36.		0		373	>250
37.		0		436	160
38.		0		316	192
39.		0		316	>250

N°	R ₁	n	Ar	M+H	F (°C)
40.		0		315	>250
41.		0		366	>250
42.		1		380	238
43.		0		390	>260
44.		0		444	>260
45.		0		409	>260
46.	NH ₂	0		254	>260
47.		0		338	>260
48.		0		386	240

N°	R ₁	n	Ar	M+H	F (°C)
49.	NO ₂	0		284	>260
50.	I	0		365	>260
51.	CN	0		254	>250
52.	NH ₂ CH ₂	0		268	>250
53.	Br	0		317	>250
54.		0		450	>250
55.		0		513	205-
56.		0		486	>250

N°	R ₁	n	Ar	M+H	F (°C)
57.		0		471	>250
58.		0		485	>250
59.		0		513	209-211
60.		0		485	241-243
61.		1		330	>250
62.		0		315	>250

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

- 5 Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets d'inhibition de certaines cyclin dependent kinases (cdks) telles que les cdk1, cdk2 et cdk4.

Les cdk sont des kinases protéiques (sérine/thréonine) qui jouent un rôle décisif dans la progression du cycle de la cellule, fonctionnant uniquement en étant associées à des cyclines. A l'intérieur de ces associations, les cyclines
5 ont une fonction de contrôle, alors que la fonction des cdk est catalytique.

A ce jour, neuf cdk (cdk1 à cdk9) et onze cyclines ont été identifiées chez l'homme. Les cdk individuelles jouent des rôles distincts dans la progression du cycle cellulaire et peuvent être classées en fonction du stade du cycle cellulaire au cours duquel elles interviennent : transition G1/S (cdk2/cycline E,
10 cdk4/cycline D1-D3, cdk6/cycline D1, cdk8/cycline C), phase S (cdk2/cycline A), G2 (cdc2/cycline A), transition G2/M (cdc2/cycline B, cdk7/ cycline H).

Par exemple, les cdk4/cycline D et cdk6/cycline D actives phosphorylent la protéine du retinoblastome pRb menant à sa dissociation du complexe de facteur de transcription complexe E2F/DP1 et désactivant ainsi son activité de
15 suppresseur de transcription. La libération de E2F/DP1 a pour résultat l'activation de la transcription d'un groupe de gènes nécessaires à l'entrée en phase S, incluant la thymidylate synthétase, la dihydrofolate réductase et la cycline E. A la fin du stade G1, la cycline E stimule cdk2 qui agit en continuant le processus de phosphorylation de pRb, ayant pour résultat un engagement
20 irréversible dans un processus de division cellulaire et de transition en phase S. Au cours de la phase S, la cycline A remplace la cycline E en activant cdk2, ceci ayant pour résultat un changement de la spécificité du substrat de cdk2. E2F/DP1 est phosphorylé, ce qui inactive son activité de promoteur de transcription. Ceci résulte en une diminution dans la synthèse de la cycline E
25 et une transition vers G2.

L'activité des cdk est inhibée par les inhibiteurs de cdk endogènes (cdki: p15, p16, p18, p19, p21, p27 et p57).

Le développement des tumeurs chez l'homme est souvent associé à un
30 dérèglement de l'activité des cdk. p16, un inhibiteur de cdk4 et de cdk6, est détruit ou muté dans 55 % des gliomes et des mésothéliomes ainsi que dans 38 % des cancers du pancréas. Il a été montré que p27, un autre inhibiteur, et les co-activateurs cycline E ou cycline D sont respectivement soit
35 « surexprimés » soit « sous-exprimés », dans notamment les cancers du sein, du côlon, du poumon non à petites cellules, de l'estomac, de la prostate, de la vessie, du lymphome non hodgkinien, des ovaires. Il a été montré que leur expression altérée est à mettre en corrélation avec un accroissement des activités cdk2 et cdk4.

L'induction de p21 par le supresseur de tumeur activée p53, en réponse au signaux d'altération de l'ADN, inhibe l'activité du cdk2 (le composant clef du contrôle de la phase G1) ; ainsi, la mutation de p53 dans environ 50 % de tous les cancers de l'homme peut indirectement résulter dans le dérèglement de l'activité cdk et la perte du contrôle de la phase G1, contribuant à la génération de tumeurs (Paulovich A et al., Cell. 88, 315-321 (1997)).

Les composés de l'invention représentent une nouvelle classe d'inhibiteurs anti cdk, dont les propriétés incluent la suspension du cycle de la cellule, le blocage de la prolifération des cellules et l'apoptose. Ces molécules démontrent de puissantes propriétés antitumorales.

L'activité inhibitrice sur cdk2 a été mise en évidence dans un test où l'activité enzymatique cdk2 / Cycline A est mesurée par quantification de ³³P provenant de ³³P-ATP qui a été incorporé dans l'histone type III-S de thymus de veau (Sigma Ref : H-5505). L'essai est réalisé en milieu HEPES 50 mM, pH 7,2, en présence de 1mM DTT (ajouté extemporanément), 1 mM MgCl₂, 0,1 mM EGTA et 0,02% Tween 20. La concentration d'histone est de 0,4 mg / mL et la concentration d'ATP froid est de 10 μM. La concentration en ³³P-ATP est ajustée à une activité d'environ 300 000 cpm. L'inhibiteur 5 μl est ajouté en solution dans 10% DMSO aqueux, afin d'avoir une concentration finale de 1% en DMSO. Le mélange réactionnel est incubé pendant 1 heure à température ambiante. La réaction est arrêtée par dépôt sur filtre (Whatman P81, ion-exchange chromatography paper). Les filtres sont lavés 2 fois par trempage durant 20 min dans une solution d'acide phosphorique 37,5 mM. Les filtres sont placés dans des fioles à scintillation et le scintillant (aquasafe, Zinsser Analytic, 5mL) est ajouté. Ces fioles sont ensuite comptées pendant 1 min sur un compteur Wallac.

Dans ces conditions, les composés les plus actifs de l'invention présentent des CI₅₀ (concentration inhibant 50% de l'activité enzymatique) inférieures à 20 μM.

L'activité inhibitrice sur cdk1 a été mise en évidence dans un test cdk1/Cycline B. La mesure de l'activité inhibitrice des composés de l'invention sur cdk1 se fait suivant le même protocole que pour le test cdk2 / Cycline A avec les modifications suivantes : la concentration en MgCl₂ est de 10 mmol et la concentration d'ATP est de 0,1 μM.

Dans ces conditions, les composés les plus actifs de l'invention présentent des CI_{50} (concentration inhibant 50% de l'activité enzymatique) inférieures à 20 μ M.

- 5 L'activité inhibitrice sur cdk4 a été mise en évidence dans un test cdk4/Cycline D1. La mesure de l'activité inhibitrice des composés de l'invention sur cdk4 se fait suivant le même protocole que pour le test cdk1/Cycline B.
- 10 Seul diffère le substrat qui peut être la rétinoblastoma protéine à une concentration de 0,02 mg / mL ou le peptide K10K (K-A-P-L-S-P-K-K-A-K-NH₂) à une concentration de 1 mM.
- Dans ces conditions, les composés les plus actifs de l'invention présentent des CI_{50} (concentration inhibant 50% de l'activité enzymatique) inférieures à 20 μ M.
- 15 Les résultats des tests biologiques montrent que les composés de l'invention sont des inhibiteurs des cdk1, cdk2 et cdk4.
- 20 Ainsi, les composés de l'invention peuvent être employés dans le traitement des pathologies dans lesquelles un inhibiteur des cdk1, cdk2, cdk4 apporte un bénéfice thérapeutique. Notamment de telles pathologies sont les maladies prolifératives telles que les cancers, les maladies auto-immunes et cardiovasculaires.
- 25 Les composés de l'invention ont démontré une activité antiproliférative puissante sur les lignées cellulaires tumorales.
- 30 Par ailleurs, une activité cdk dérégulée et une progression anormale du cycle de la cellule sont considérées comme des événements clefs dans les maladies vasculaires prolifératives telles que l'angiogénèse, l'athérosclérose, la resténose post-angioplastie, la maladie de la greffe veineuse et la transplantation vasculopathie. L'inhibition de l'activité cdk peut également être utilisée pour traiter diverses pathologies inflammatoires telles que l'arthrite et le psoriasis. Enfin, les inhibiteurs cdk de l'invention peuvent être utiles dans le traitement des maladies virales et fongiques, puisque les cdk sont activés par la cycline virale (v-cycline) et de ce fait sont impliqués dans
- 35 la réplication virale et la prolifération de virus comme le virus de l'herpès et HIV-1.

Plus spécifiquement, les composés de formule générale (I) sont utiles dans le traitement des cancers, comprenant mais ne se limitant pas au carcinome, incluant le cancer de la vessie, du sein, du côlon, du rein, du foie, du poumon, des ovaires, du pancréas, de l'estomac, du col de l'utérus, de la thyroïde, de la prostate et de la peau ; les tumeurs hématopoïétiques de la famille des lymphoïdes, incluant la leucémie lymphocytaire aiguë, le lymphome des cellules B et le lymphome de Burkett ; les tumeurs hématopoïétiques de la famille des myéloïdes, incluant les leucémies myéloïdes aiguës et chroniques et la leucémie promyélocytaire ; les tumeurs d'origine mésenchymale incluant le fibrosarcome et le rhabdomyosarcome ; et d'autres tumeurs, incluant le mélanome, le séminome, le teratocarcinome, l'ostéosarcome, le neuroblastome et le gliome.

Etant donné le rôle clef des cdks dans la régulation de la prolifération des cellules en général, les inhibiteurs de l'invention peuvent se comporter comme des agents cytostatiques réversibles, qui peuvent être utiles dans le traitement du processus de toute maladie présentant des caractéristiques de prolifération cellulaire anormale, comme par exemple le neuro-fibromatose, l'athérosclérose, la fibrose pulmonaire, l'arthrite, le psoriasis, le glomerulonephrite, la resténose à la suite d'une angioplastie ou de chirurgie vasculaire, la formation d'une cicatrice hypertrophique, l'inflammation de l'intestin, le rejet de transplantation, l'angiogénèse et le choc endotoxique.

Les composés de formule générale (I) accélèrent ou inhibent également l'apoptose, un processus de mort physiologique de la cellule, crucial pour le développement normal et l'hémostase. Les altérations des apoptoses contribuent à la pathogénèse d'une multiplicité de maladies humaines. Les composés de formule générale (I), en tant que modérateurs d'apoptose, sont utiles pour le traitement d'une multiplicité de maladies humaines présentant des aberrations de l'apoptose incluant le cancer (spécifiquement, mais ne se limitant pas aux lymphomes folliculaires, aux carcinomes avec des mutations p53, aux tumeurs du sein, de la prostate et des ovaires reliées aux hormones, et aux lésions précancéreuses telles que le polypose adénomateux héréditaire), les infections virales (incluant, mais ne se limitant pas au virus de l'herpès, de la variole, d'Epstein-Barr, de Sindbis et à l'adénovirus), les maladies auto-immunes (incluant mais ne se limitant pas au lupus systémique, l'érythémateuse, la glomérulonéphrite immune l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, les inflammations de l'intestin et le diabète sucré auto-immun), rétinite pigmentaire, le SIDA, les syndromes de

- myéloplastie, l'anémie aplasique, les lésions ischémiques faisant suite à un infarctus du myocarde, les lésions dues à une attaque et une reperfusion, l'arythmie cardiaque, l'athérosclérose, les maladies du foie dues aux toxines ou à l'alcool, les maladies hématologiques (incluant, mais ne se limitant pas à l'anémie chronique et l'anémie aplasique), les maladies dégénératives du système musculo-squelétal (incluant, mais ne se limitant pas à l'ostéoporose et à l'arthrite), les rhinosinusites réactives à l'aspirine, la fibrose kystique, les maladies du rein et les cancers douloureux.
- 5
- 10 De plus, les composés de formule générale (I) peuvent être utilisés pour traiter l'alopecie generée par la chimiothérapie, la thrombocytopenie generée par la chimiothérapie, la leukopenie ou mucite generés par la chimiothérapie.

L'utilisation des composés de formule générale (I), ainsi que des composés
15 suivants, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées fait partie intégrante de l'invention :

- N-(2-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(2-chlorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(4-thiométhylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 20 - N-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-phényl-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(4-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(3-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(3,4-dichlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 25 - N-(2-méthylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(2-méthoxyphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(2-phényléthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(3,4-diméthoxyphényléthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(2-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 30 - N-(3-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(4-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(3,4-diméthoxyphényléthyl)-3-indazolecarboxamide
- N-(3-chloro-4-thiométhylphényl)-5-amino-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-[3-(2,6-diméthylphényl)propyl]-5-nitro-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 35 - N-[3-(2-pyridinyl)propyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(4-méthoxyphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide

L'invention a également pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule générale (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule générale (I). Ces médicaments trouvent leur emploi en
5 thérapeutique, notamment dans le traitement des pathologies ci-dessus mentionnées.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant en tant que principe actif, au
10 moins un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques comprennent une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat dudit composé, et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

15 Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour
20 l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule générale (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques
25 classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les
30 poudres, les granules, les chewing-gums et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale ou vaginale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés
35 selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

	Composé selon l'invention	50,0 mg
5	Mannitol	223,75 mg
	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

10

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,1 mg et 200 mg par kg de poids du corps et par jour. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyenne, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

15

20 Chaque dose unitaire peut contenir de 0,1 à 1000 mg, de préférence de 0,1 à 500 mg, de principe actif en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 0,5 à 2500 mg.

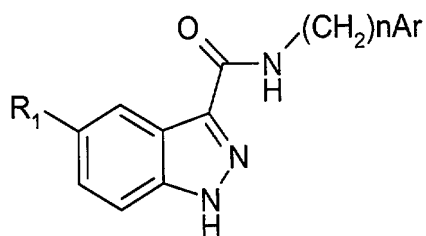
25

La présente invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration d'un composé selon l'invention, d'un sel pharmaceutiquement acceptable, d'un solvat ou d'un hydrate dudit composé.

30

Revendications

1. Composé répondant à la formule générale (I) :



5

dans laquelle,

R₁ représente

un atome d'hydrogène, d'halogène, un NH₂, NHR₂, NHCOR₂, NO₂, CN, CH₂NH₂, CH₂NHR₂ ;

10 ou bien R₁ représente un phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un OH, C₁₋₆ alkyle, C₁₋₆ alcoxy, NH₂, NHR₂, NR₂R₃ ;

ou bien R₁ représente un hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un hétéroaromatique, C₁₋₆ alkyle, un NH₂, NHR₂, NHCOR₂, CONH₂, CONHR₂, CH₂XR₂ où X représente un atome choisi parmi O, N et S ;

15 Ar représente

un groupe phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un C₁₋₆ alkyle, C₁₋₆ thioalkyle, C₁₋₆ alcoxy, CH₂OH, phénoxy, NH₂, NHR₂, NR₂R₃, CN, SO₂NH₂, SO₂NHR₂, COOH, COOR₂, CONH₂, CONHR₂ ;

20 ou bien Ar représente un hétéroaromatique, éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un COOH, C₁₋₆ alkyle, C₁₋₆ alcoxy ;

25 R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un C₁₋₆ alkyle éventuellement substitué par un phényle ou un hétéroaromatique ; ou R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un phényle ou un hétéroaromatique ;

30 n représente 0, 1, 2 ou 3 ; à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat,

les composés suivants étant exclus :

- N-(2-chlorophényl)-1H-indazole-3-carboxamide

- N-(2-chlorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(4-thiométhylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-phényl-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 5 - N-(4-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(3-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(3,4-dichlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(2-méthylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(2-méthoxyphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 10 - N-(2-phényléthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(3,4-diméthoxyphényléthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(2-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(3-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(4-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
- 15 - N-(3,4-diméthoxyphényléthyl)-3-indazolecarboxamide
- N-(3-chloro-4-thiométhylphényl)-5-amino-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-[3-(2,6-diméthylphényl)propyl]-5-nitro-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-[3-(2-pyridinyl)propyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide
- N-(4-méthoxyphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.

20

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

R_1 représente

un atome d'hydrogène, d'halogène, un NH_2 , NHR_2 , $NHCOR_2$, NO_2 , CN , CH_2NH_2 , CH_2NHR_2 ;

25 ou bien R_1 représente un phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un OH , C_{1-4} alkyle, C_{1-6} alcoxy, NH_2 , NHR_2 , NR_2R_3 ;

ou bien R_1 représente un hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un hétéroaromatique, C_{1-6} alkyle, un NH_2 , NHR_2 , $NHCOR_2$, $CONH_2$, $CONHR_2$, CH_2XR_2 où X représente un atome choisi parmi O , N et S ; et/ou

30 Ar représente

un phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un C_{1-6} alkyle, C_{1-6} thioalkyle, C_{1-6} alcoxy, CH_2OH , phénoxy, NH_2 , NHR_2 , NR_2R_3 , CN , SO_2NH_2 , SO_2NHR_2 , $COOH$, $COOR_2$, $CONH_2$, $CONHR_2$;

35

ou bien Ar représente un hétéroaromatique, éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un COOH, un C₁₋₆ alkyle, un C₁₋₆ alcoxy ; et/ou

R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un C₁₋₆ alkyle éventuellement substitué par un phényle ou un hétéroaromatique ou R₂ représente un phényle ou un hétéroaromatique ; et/ou

n représente 0, 1, 2 ou 3 ;

à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat ;

avec la condition que

10 - quand R₁ représente un atome d'hydrogène

si n représente 0 et Ar est un phényle, alors le phényle est obligatoirement substitué tel que défini ci-dessus, les substituants méthyle, méthoxy, thiométhyle, atome de chlore étant exclus ;

15 si n représente 1, alors Ar n'est ni un phényle substitué par un atome de chlore, ni un pyridyle non substitué ;

si n représente 2 et Ar est un phényle, alors le phényle est obligatoirement substitué tel que défini ci-dessus, le substituant méthoxy étant exclu ;

si n représente 3, alors Ar n'est pas un pyridyle non substitué ;

- quand R₁ représente un NH₂

20 si n représente 0 et Ar est un phényle, alors le ou les substituants du phényle ne peuvent être choisis parmi un thiométhyle ou un atome de chlore ;

- quand R₁ représente un NO₂

25 si n représente 3 et Ar est un phényle, alors le ou les substituants du phényle de Ar ne peuvent être un méthyle .

3. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

- quand R₁ représente un atome d'hydrogène,

30 alors Ar représente

un phényle substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome de brome ou d'iode, un C₂₋₆ alkyle, C₂₋₆ thioalkyle, C₂₋₆ alcoxy, CH₂OH, phénoxy, NH₂, NHR₂, NR₂R₃, CN, SO₂NH₂, SO₂NHR₂, COOH, COOR₂, CONH₂, CONHR₂ ;

35 ou bien Ar représente un hétéroaromatique choisi parmi un pyrrole, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle, pyridazinyle, pirimidinyle, pyrazinyle, indolyle, indazolyle, quinolinyle, isoquinolinyle, éventuellement substitué par un ou deux substituants ; ou Ar représente un

pyridinyle substitué par un ou deux substituants ; les substituants étant choisis parmi un atome d'halogène, un COOH, un C₁₋₆ alkyle, un C₁₋₆ alcoxy ; et/ou

5 R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un C₁₋₆ alkyle éventuellement substitué par un phényle ou un hétéroaromatique ; ou R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un phényle ou un hétéroaromatique ; et/ou

n représente 0, 1, 2 ou 3 ;

10 - quand R₁ représente un atome d'halogène, un NH₂, NHR₂, NHCOR₂, NO₂, CN, CH₂NH₂, CH₂NHR₂ ;

ou bien R₁ représente un phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un OH, C₁₋₆ alkyle, C₁₋₆ alcoxy, NH₂, NHR₂, NR₂R₃ ;

15 ou bien R₁ représente un hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un hétéroaromatique, C₁₋₆ alkyle, un NH₂, NHR₂, NHCOR₂, CONH₂, CONHR₂, CH₂XR₂ où X représente un atome choisi parmi O, N et S ;

alors Ar représente

20 un phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome de brome ou d'iode, un C₂₋₆ alkyle, C₂₋₆ thioalkyle, C₁₋₆ alcoxy, CH₂OH, phénoxy, NH₂, NHR₂, NR₂R₃, CN, SO₂NH₂, SO₂NHR₂, COOH, COOR₂, CONH₂, CONHR₂ ;

25 ou bien Ar représente un hétéroaromatique, éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un COOH, un C₁₋₆ alkyle, un C₁₋₆ alcoxy ; et/ou

R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un C₁₋₆ alkyle éventuellement substitué par un phényle ou un hétéroaromatique ; ou R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un phényle ou un hétéroaromatique ; et/ou

30 n représente 0, 1, 2 ou 3 ;

à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat.

4. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

35 - quand R₁ représente un atome d'hydrogène, alors Ar représente

un phényle substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome de brome, un CH_2OH , phénoxy, NH_2 , NHR_2 , NR_2R_3 , CN , SO_2NH_2 , COOH , COOR_2 , CONH_2 ;

ou bien Ar représente un hétéroaromatique choisi parmi un imidazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle, pyrazinyle, indolyle, indazolyle, quinolinyle, isoquinolinyle, éventuellement substitué par un ou deux substituants ; ou Ar représente un pyridinyle substitué par un ou deux substituants ; les substituants étant choisis parmi un atome d'halogène, plus particulièrement un chlore, un COOH , un C_{1-6} alkyle, plus particulièrement un méthyle, un C_{1-6} alcoxy, plus particulièrement un méthoxy ; et/ou

R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un C_{1-6} alkyle, plus particulièrement un méthyle ou un éthyle ; ou R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un phényle ; et/ou

n représente 0, 2 ou 3 ;

- quand R_1 représente un atome d'halogène, plus particulièrement un brome ou un iode, un NH_2 , NHCOR_2 , NO_2 , CN , CH_2NH_2 ; ou bien R_1 représente un phényle ;

ou bien R_1 représente un hétéroaromatique, plus particulièrement un pyridinyle ou un isoquinolinyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un hétéroaromatique, plus particulièrement un pyridinyle, un C_{1-6} alkyle, plus particulièrement un méthyle, un NHR_2 , NHCOR_2 , CONH_2 , CONHR_2 , CH_2OR_2 ;

alors Ar représente

un phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi CN , SO_2NH_2 , COOH ;

ou bien Ar représente un hétéroaromatique, plus particulièrement un pyridinyle ; et/ou

R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un C_{1-6} alkyle, plus particulièrement un méthyle, éthyle ou 2-méthylpropyle, éventuellement substitué par un phényle ; ou R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un phényle ou un hétéroaromatique, plus particulièrement un pyridinyle ; et/ou

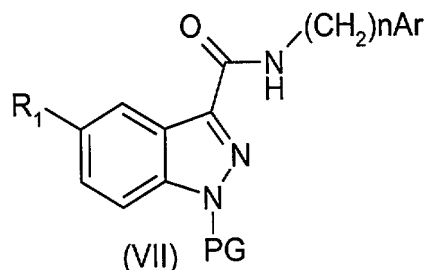
n représente 0 ou 1 ;

à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat.

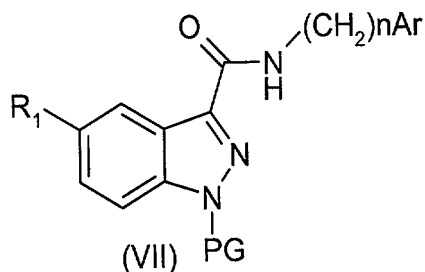
35

5. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, comprenant les étapes consistant à

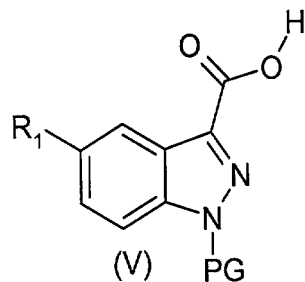
déprotéger le composé de formule générale (VII)



- 5 dans laquelle R_1 , Ar et n sont tels que définis dans la formule générale (I) et PG représente un groupe protecteur de type triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM) ou mésitylènesulfonyle (Mts),
- soit par action d'une base telle que la soude, soit en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) et d'éthylènediamine, ou encore en présence d'acide trifluoroacétique puis chauffage avec de l'éthylènediamine, pour obtenir l'indadazole-3-carboxamide de formule générale (I).
- 10
6. Procédé de préparation selon la revendications 5, caractérisé en ce que le composé de formule générale (VII),



- 15 dans laquelle R_1 , Ar et n sont tels que définis dans la formule générale (I) et PG représente un groupe protecteur de type triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM) ou mésitylènesulfonyle (Mts),
- est préparé par couplage du composé de formule générale (V)

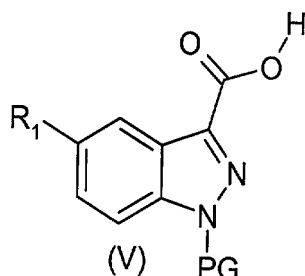


dans laquelle R_1 est tel que défini dans la formule générale (I) et PG représente un groupe protecteur de type triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM) ou mésitylènesulfonyle (Mts),

5 avec une amine de formule générale $Ar(CH_2)_nNH_2$ (VI) dans laquelle Ar et n sont tels que définis ci-dessus, la réaction de couplage étant effectuée soit directement à partir du composé de formule générale (V) en présence d'un agent de couplage tel que le carbonyldiimidazole, soit sur l'acide indazole-3-

10 carboxylique activé, par exemple grâce à du chloroformiate d'isopropyle ou d'isobutyle.

7. Composé de formule générale (V)



dans laquelle

R_1 représente

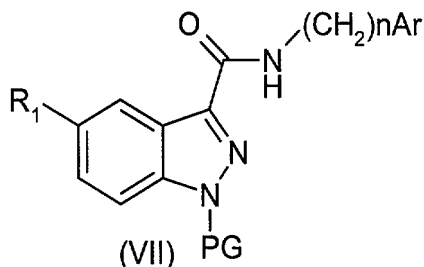
15 un atome d'hydrogène, d'halogène, un NH_2 , NHR_2 , $NHCOR_2$, NO_2 , CN , CH_2NH_2 , CH_2NHR_2 ;

ou bien R_1 représente un phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un OH, C_{1-6} alkyle, C_{1-6} alcoxy, NH_2 , NHR_2 , NR_2R_3 ;

20 ou bien R_1 représente un hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un hétéroaromatique, C_{1-6} alkyle, un NH_2 , NHR_2 , $NHCOR_2$, $CONH_2$, $CONHR_2$, CH_2XR_2 où X représente un atome choisi parmi O, N et S ;

PG représente un groupe protecteur de type triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM) ou mésitylènesulfonyle (Mts).

8. Composé de formule générale (VII)



dans laquelle

5 R_1 représente

un atome d'hydrogène, d'halogène, un NH_2 , NHR_2 , $NHCOR_2$, NO_2 , CN , CH_2NH_2 , CH_2NHR_2 ;

ou bien R_1 représente un phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un OH , C_{1-6} alkyle, C_{1-6} alcoxy, NH_2 , NHR_2 , NR_2R_3 ;

10

ou bien R_1 représente un hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un hétéroaromatique, C_{1-6} alkyle, un NH_2 , NHR_2 , $NHCOR_2$, $CONH_2$, $CONHR_2$, CH_2XR_2 où X représente un atome choisi parmi O , N et S ;

15

Ar représente

un groupe phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un C_{1-6} alkyle, C_{1-6} thioalkyle, C_{1-6} alcoxy, CH_2OH , phénoxy, NH_2 , NHR_2 , NR_2R_3 , CN , SO_2NH_2 , SO_2NHR_2 , $COOH$, $COOR_2$, $CONH_2$, $CONHR_2$;

20

ou bien Ar représente un hétéroaromatique, éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi un atome d'halogène, un $COOH$, C_{1-6} alkyle, C_{1-6} alcoxy ;

R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un C_{1-6} alkyle éventuellement substitué par un phényle ou un hétéroaromatique ; ou R_2 et

25

R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un phényle ou un hétéroaromatique ;

n représente 0, 1, 2 ou 3 ;

PG représente un groupe protecteur de type triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM) ou mésitylènesulfonyle (Mts).

30

9. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, à l'état de

base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

10. Composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications
5 1 à 4, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptables, pour son utilisation comme médicament.

11. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des
10 revendications 1 à 4, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie choisie parmi les cancers, les maladies auto-immunes ou inflammatoires, les maladies cardiovasculaires, les maladies virales et fongiques, les maladies dégénératives du système musculo-squelettal ou les maladies hématologiques.

15

12. Utilisation d'un des composés suivants :

- N-(2-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2-chlorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(4-thiométhylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - 20 - N-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-phényl-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(4-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(3-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(3,4-dichlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - 25 - N-(2-méthylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2-méthoxyphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2-phényléthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(3,4-diméthoxyphényléthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - 30 - N-(3-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(4-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(3,4-diméthoxyphényléthyl)-3-indazolecarboxamide
 - N-(3-chloro-4-thiométhylphényl)-5-amino-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-[3-(2,6-diméthylphényl)propyl]-5-nitro-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - 35 - N-[3-(2-pyridinyl)propyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(4-méthoxyphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
- à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie choisie parmi les cancers, les maladies auto-immunes ou inflammatoires, les maladies

cardiovasculaires, les maladies virales et fongiques, les maladies dégénératives du système musculo-squelettal ou les maladies hématologiques.

13. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie choisie parmi les maladies du foie dues aux toxines et à l'alcool, les rhinosinusites réactives à l'aspirine, la fibrose kystique, les maladies du rein, l'alopecie generée par la chimiothérapie, la thrombocytopenie generée par la chimiothérapie, la leukopenie ou mucite generés par la chimiothérapie.

14. Utilisation d'un des composés suivants :

- N-(2-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2-chlorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - 15 - N-(4-thiométhylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-phényl-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(4-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(3-chlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - 20 - N-(3,4-dichlorophényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2-méthylphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2-méthoxyphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(2-phényléthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(3,4-diméthoxyphényléthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - 25 - N-(2-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(3-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(4-pyridinylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(3,4-diméthoxyphényléthyl)-3-indazolecarboxamide
 - N-(3-chloro-4-thiométhylphényl)-5-amino-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - 30 - N-[3-(2,6-diméthylphényl)propyl]-5-nitro-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-[3-(2-pyridinyl)propyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - N-(4-méthoxyphényl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
- à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie choisie parmi les maladies du foie dues aux toxines et à l'alcool, les rhinosinusites réactives à l'aspirine, la fibrose kystique, les maladies du rein, l'alopecie generée par la chimiothérapie, la thrombocytopenie generée par la chimiothérapie, la leukopenie ou mucite generés par la chimiothérapie.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 628555
FR 0212188

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		
X	DUDYKINA N.V., KOCHETKOV N. K.: "SOME DERIVATIVES OF 3-AMINOMETHYLINDAZOLE" JOURNAL OF GENERAL CHEMISTRY OF THE USSR, CONSULTANTS BUREAU, NEW YORK, NY, US, vol. 32, no. 1, 1 janvier 1962 (1962-01-01), pages 78-80, XP009010832 ISSN: 0022-1279 composé 2 dans tableau 2 * page 80, alinéa 6. *	1,2	C07D231/56 A61K31/416 A61K31/443 A61K31/497 A61P37/00 A61P31/00 A61P35/00 A61P19/00
Y	US 3 457 269 A (KIRCHNER FREDERICK K) 22 juillet 1969 (1969-07-22) * colonne 3, ligne 46 - ligne 47; revendications 1,2; exemples 1,3 *	1-14	
Y	EP 0 410 509 A (DUPHAR INT RES) 30 janvier 1991 (1991-01-30) * page 4, ligne 3 - ligne 11; revendications 1,2 *	1-14	
Y	WO 01 85726 A (CHOI SEI HYUN ;CHUNG HYUN HO (KR); JEONG SHIN WU (KR); KIM JONG HY) 15 novembre 2001 (2001-11-15) * page 19, ligne 19 - page 20, ligne 3; revendications 1-4; exemples 13,20,21,24-28,38,41,42,68-74,78,80 *	1-14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) C07D A61K
Y	HANNIG E ET AL: "ZUR DARSTELLUNG EINIGER DERIVATE DER 5-METHYLINDAZOL-3-CARBONSÄURE" PHARMAZIE, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN, DD, vol. 28, no. H 11/12, 1973, pages 720-723, XP009010843 ISSN: 0031-7144 * page 721, colonne 1; tableau 2 *	1-14	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
15 mai 2003		Hanisch, I	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
<p>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</p>		<p>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</p>	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0212188 FA 628555**

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 15-05-2003
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
US 3457269	A	22-07-1969	AUCUN	
EP 0410509	A	30-01-1991	AU 623795 B2	21-05-1992
			AU 5975590 A	31-01-1991
			CA 2021685 A1	26-01-1991
			EP 0410509 A1	30-01-1991
			IE 902657 A1	27-02-1991
			JP 3118370 A	20-05-1991
			NZ 234600 A	25-10-1991
			US 5037844 A	06-08-1991
			ZA 9005734 A	26-06-1991
WO 0185726	A	15-11-2001	AU 5683401 A	20-11-2001
			EP 1280802 A1	05-02-2003
			WO 0185726 A1	15-11-2001
WO 9405642	A	17-03-1994	AU 4949293 A	29-03-1994
			CN 1091426 A	31-08-1994
			WO 9405642 A1	17-03-1994
			HR 931151 A1	30-06-1996
			MX 9305171 A1	28-02-1994
			TR 27142 A	09-11-1994
			ZA 9306305 A	28-02-1994