

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 26.10.01.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 02.05.03 Bulletin 03/18.

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

60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

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

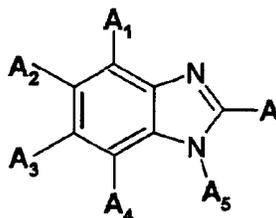
72) Inventeur(s) : BABIN FABIENNE, LE BRUN ALAIN,
GAUZY LAZO LAURENCE et BOUCHARD HERVE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

54) NOUVEAUX DERIVES DE BENZIMIDAZOLES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LEUR APPLICATION A
TITRE DE MEDICAMENT, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOUVELLE UTILISATION NOTAMMENT
COMME INHIBITEURS DE KDR.

57) L'invention concerne les nouveaux produits de formu-
le (IA):



avec A représente un hétérocycle saturé monocyclique
ou bicyclique éventuellement substitué,

A1, A2, A3 et A4 identiques ou différents sont choisis no-
tamment parmi hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle et
alcoxy, nitro, cyano, phényle, phénoxy, carboxy libre, salifié,
estérifié par un radical alkyle ou amidifié pour former -
CONA6A7 cyclisé ou pas, avec deux parmi A1b, A2b, A3b
et A4b peuvent former avec le radical benzimidazole un cy-

cle renfermant un ou plusieurs hétéroatomes, A5 représen-
te hydrogène ou alkyle,
ces produits étant sous toutes les formes isomères et les
sels, à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs
de KDR.



NOUVEAUX DERIVES DE BENZIMIDAZOLES, LEUR PROCEDE DE
PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS,
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOUVELLE UTILISATION
NOTAMMENT COMME INHIBITEURS DE KDR

5 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de
benzimidazoles, leur procédé de préparation, les nouveaux
intermédiaires obtenus, leur application à titre de
médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfer-
mant et la nouvelle utilisation de tels dérivés de
10 benzimidazoles.

L'invention a ainsi pour objet de nouveaux dérivés de
benzimidazoles dotés d'effets inhibiteurs vis-à-vis de
protéines kinases.

Les benzimidazoles de la présente demande peuvent ainsi
15 notamment être utilisés pour la prévention ou le
traitement de maladies pouvant être modulées par
l'inhibition de protéines kinases.

De telles protéines kinases appartiennent notamment au
groupe suivant: EGFR, Fak, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3,
20 FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PDGFR, tie2 et VEGFR.
On cite plus particulièrement la protéine kinase KDR.

Les protéines kinase sont une famille d'enzymes qui
catalysent la phosphorylation de groupes hydroxy de
résidus spécifiques de protéines tels que des résidus
25 tyrosine, sérine ou thréonine. De telles phosphorylations
peuvent largement modifier la fonction des protéines ;
ainsi, les protéines kinases jouent un rôle important
dans la régulation d'une grande variété de processus
cellulaires, incluant notamment le métabolisme, la
30 prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire

ou la survie cellulaire. Parmi les différentes fonctions cellulaires dans lesquelles l'activité d'une protéine kinase est impliquée, certains processus représentent des cibles attractives pour traiter certaines maladies. Comme
5 exemple, on peut citer notamment l'angiogénèse et le contrôle du cycle cellulaire, dans lesquels les protéines kinases peuvent jouer un rôle essentiel. Ces processus sont essentiels pour la croissance des tumeurs solides ainsi que d'autres maladies.

10 L'angiogénèse est le processus dans lequel de nouveaux vaisseaux sont formés à partir de vaisseaux déjà existant. En cas de nécessité, le système vasculaire a le potentiel de générer un réseau de nouveaux vaisseaux afin de maintenir le fonctionnement correct des tissus et
15 organes.

L'angiogénèse est un processus complexe en plusieurs étapes qui incluent activation, migration, prolifération et survie de cellules endothéliales.

Chez l'adulte, l'angiogénèse est assez limitée,
20 n'apparaissant principalement que dans les processus de réparation après une blessure ou de la vascularisation de l'endomètre (Merenmies et col., Cell Growth & Differentiation, 8, 3-10, 1997). L'angiogénèse non contrôlée est retrouvée en revanche dans certaines
25 pathologies telles que rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, le diabète, dégénération musculaire, ou cancer (tumeurs solides) (Folkman, Nature Med., 1, 27-31, 1995). Les protéines kinases dont on a pu montrer l'implication dans le processus d'angiogénèse incluent
30 trois membres de la famille des récepteurs à tyrosine kinase des facteurs de croissance (growth factor receptor

tyrosine kinase): VEGF-R2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) dénommé aussi KDR, FLK-1 (kinase insert domain receptor), FGF-R (fibroblast growth factor receptor) et TEK (dénommé aussi Tie-2).

5 En conjonction avec d'autres systèmes, les récepteurs de facteurs de croissance vasculaire endothéliale (VEGFRs) transmettent des signaux impliqués pour la migration, la prolifération et la survie de cellules endothéliales. La famille VEGFR inclut VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR) et
10 VEGFR3 (Flt4).

Le récepteur VEGF-R2, qui est exprimé uniquement dans les cellules endothéliales, se fixe au facteur de croissance angiogénique VEGF, et sert ainsi de médiateur à un signal transductionnel via l'activation de son domaine kinase
15 intracellulaire. Ainsi, l'inhibition directe de l'activité kinase de VEGF-R2 permet de réduire le phénomène d'angiogénèse en présence de VEGF exogène (Strawn et col., Cancer Research, 56, 3540-3545, 1996), processus démontré notamment à l'aide de mutants de VEGF-
20 R2 (Millauer et col., Cancer Research, 56, 1615-1620, 1996). Le récepteur VEGF-R2 semble n'avoir aucune autre fonction chez l'adulte que celle liée à l'activité angiogénique du VEGF. Ainsi un inhibiteur sélectif de l'activité kinase du VEGF-R2 ne devrait démontrer que peu
25 de toxicité.

En plus de ce rôle central dans le processus dynamique angiogénique, des résultats récents suggèrent que l'expression de VEGF contribue à la survie de tumorales
30 cellules après des chimio- et radio- thérapies soulignant la synergie potentielle d'inhibiteurs de KDR avec d'autres agents (Lee C.G., Heijn M. et al., (2000), Cancer Research, 60 (19), 5565-70).

Les inhibiteurs de KDR constituent donc notamment des agents anti-angiogéniques.

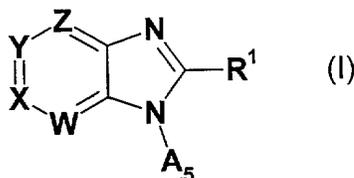
Des inhibiteurs de l'angiogénèse pourraient ainsi être utilisés en première ligne contre l'émergence ou la
5 recroissance de tumeurs malignes.

L'inhibition ou la régulation de VEGFR-2 (KDR) fournit donc un nouveau puissant mécanisme d'action pour le traitement d'un grand nombre de tumeurs solides

La présente demande concerne ainsi particulièrement de
10 nouveaux inhibiteurs du récepteur VEGFR-2 (KDR) pouvant être utilisés notamment pour le traitement anti-angiogénique en oncologie.

Les produits de la présente demande comme inhibiteurs de
15 KDR peuvent notamment être utilisés pour le traitement ou la prévention de maladies choisies dans le groupe suivant : cancers parmi lesquels notamment les cancers du sein, colon, poumon et prostate, athérosclérose, maladies musculaires dégénératives, obésité, infarctus du myocarde, maladie de Parkinson, dépression,
20 schizophrénie, ischémie cérébrale, traumatisme cranien, lésions de la moelle épinière, maladie d'Alzheimer, syndrome douloureux de neuropathie, sclérose d'amyotrophie latérale, cachexie, ostéoporose et fibroses des organes internes.

25 La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I):



dans laquelle :

X représente C-R2 et W, Y and Z identiques ou différents
représentent CH ou CR3;

R1 représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les
radicaux pyrazolyle, triazolyle, imidazolyle, indolyle,
5 indazolyle, thienopyrazolyle, tétrahydroindazolyle,
tétrahydrocyclopentapyrazolyle, dihydrofuropyrazolyle,
oxodihydropyridazinyle, tétrahydropyrrolopyrazolyle,
oxotétrahydropyrrolopyrazolyle, tétrahydropyrano-
pyrazolyle, tetrahydropyridinopyrazolyle, ou oxodihydro-
10 pyridinopyrazolyle, tous ces radicaux étant
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
X1, X2 ou X3 choisis parmi H, halogène, haloalkyle, OH,
R4, NO2, CN, S(O)nR4, OR4, NY1Y2, COR4, -C(=O)NY1Y2,
-C(=O)OR4, -C(=O)OH, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4,
15 -N(R6)C(=O)NY1Y2, -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2,
-OC(=O)NY1Y2, -OS(O)nR4, -OC(=O)R4 et thiényle
éventuellement substitué,

R2 et R3 sont tels que:

soit R2 et R3, identiques ou différents, représentent H,
20 R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2, CN, OR4, COR4,
S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -NY1Y2,
-N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2,
-N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2 et
-OC(=O)R4

25 soit R2 représente H, R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2,
CN, OR4, COR4, S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH,
-NY1Y2, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2,
-N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2 et
-OC(=O)R4

30 et R3 représente alkyle, haloalkyle, halogène et OR6

soit R2 et R3 forment ensemble un cycle carboné renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S, R4 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle, 5 hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi aryle, OH, OR5, C(=O)NY3Y4, NY3Y4 et C(=O)OR6,

10 R5 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkylalkyle.

R6 représente H et alkyl C1-C4,

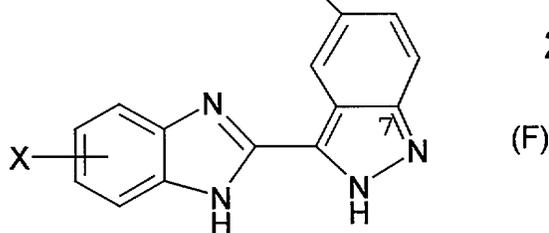
15 n représente un entier de 0 à 2

Y1 et Y2 sont tels que: soit Y1 et Y2 identiques ou différents représentent H, alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou 20 plusieurs radicaux choisis parmi hydroxyle, -C(=O)-NY3Y4, -C(=O)OR6 et NY3Y4,

soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique aminé,

Y3 et Y4 sont tels que: soit Y3 et Y4 identiques ou 25 différent représentent hydrogène, alkényle, alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle or hétéroarylalkyle soit Y3 et Y4 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique aminé,

30 A5 représente H ou alkyl, étant entendu que lorsque R1 représente un radical indazolyle



pour donner les produits de formule (I) suivants:

avec X représentant H, R₂ ou R₃ tels que définis
ci-dessus, alors W représente forcément H ou alkyle non
5 substitué,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les
formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les
acides minéraux et organiques ou avec les bases
10 minérales.

Il est évident que selon le cycle que représente R₁ et
son nombre de chaînons, R₁ peut comporter un, deux ou
trois substituants représentés par X₁, X₂ et X₃.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

15 - le terme radical alkyle désigne les radicaux,
linéaires et

le cas échéant ramifiés, méthyle, éthyle, propyle,
isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle et également
20 heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs
isomères de position linéaires ou ramifiés,

- le terme alkényle désigne des radicaux linéaires ou
ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone : on peut
citer notamment les radicaux vinyle, 1-propényle, allyle,
25 butényle, 3-méthyle-2-butényle

- le terme alkylthio désigne des radicaux linéaire ou
ramifié

renfermant au plus 6 atomes de carbone tels que notamment
les radicaux méthylthio, éthylthio, propylthio,
30 isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sec-butylthio,

tert-butylthio, pentylthio, isopentylthio, hexylthio ou encore isohexylthio ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : parmi ces radicaux alkylthio, on choisit de préférence parmi ceux cités ci-dessus, ceux
5 qui renferment au plus 4 atomes de carbone

- le terme radical alcoxy désigne les radicaux linéaires et le cas échéant ramifiés, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position
10 linéaires ou ramifiés,

- les termes NH(alk) et N(alk)(alk) désigne un radical amino substitués respectivement par un ou deux radicaux alkyle, de tels radicaux alkyle étant linéaires ou ramifiés et choisis parmi les radicaux alkyle tels que
15 définis ci-dessus, renfermant de préférence au plus 4 atomes de carbone

- le terme acylamino désigne les radicaux -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alk) et -C(O)-N(alk)(alk) : dans ces radicaux, NH(alk) et N(alk)(alk) ont les significations indiquées
20 ci-dessus

- le terme acyle désigne un radical R-C(O)- dans lequel R représente un radical choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical phényle ou un
25 radical pyrrolidinyle : le terme acyle désigne ainsi notamment les radicaux formyle, les radicaux acétyle, propionyle, butanoyle, pentanoyl, hexanoyl, benzoyle et pyrrolidinylcarbonyle

- le terme atome d'halogène désigne les atomes de
30 chlore, de brome, d'iode ou de fluor et de préférence l'atome de chlore, de brome ou de fluor,

- les termes aryle et hétéroaryle désignent des radicaux saturés, respectivement carbocyclique et hétérocyclique contenant un ou plusieurs hétéroatomes, monocyclique ou bicyclique renfermant au plus 12 chaînons,
- 5 - le terme radical carbocyclique ou hétérocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant au plus 12 chaînons, saturé ou insaturé, contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N, NH ou S, et pouvant contenir un chaînon -C(O), regroupe
10 les définitions qui suivent :
 - le terme radical carbocyclique non saturé désigne notamment un radical cycloalkyle
 - le terme radical cycloalkyle désigne les radicaux cyclo-propyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle
15 et tout particulièrement les radicaux cyclopentyle et cyclohexyle,
 - le terme radical hétérocyclique monocyclique désigne un radical saturé ou insaturé constitué de 5 ou 6 chaînons tel que l'un ou plusieurs des chaînons représente un
20 atome d'oxygène, de soufre ou d'azote: un tel radical hétérocyclique désigne ainsi un radical carbocyclique interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre étant entendu que les radicaux hétérocycliques peuvent renfermer un ou
25 plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents. On
30 peut citer notamment le radical dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, morpholinyle, pipérazinyle, pipérazinyle substitué par un radical

alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone, pipéridyle, morpholinyle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, 3-furyle, pyrimidinyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 5 3-pyridyle et 4-pyridyle pyrimidyle, pyrazolinyle, pyrrolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle libre ou salifié thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle. On peut citer tout particulièrement 10 les radicaux morpholinyle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, tétrahydrofuryle, thiényle, tétrahydrothiényle, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrazolinyle, isoxazolyle, pyridyle, pyrrolidinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridazinyle, 15 oxodihydropyridazinyle,

-le terme radical hétérocyclique bicyclique désigne un radical saturé (hétéroaryle) ou insaturé constitué de 8 à 12 chaînons tel que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote et 20 notamment des groupes hétérocycliques condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, par exemple benzothiényle tel que 3-benzothiényle, benzothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, tétralone, benzofuryle, benzopyrrolyle, 25 benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle, purinyle, indazolyle, thienopyrazolyle, tétrahydroindazolyle, tétrahydrocyclopentapyrazolyle, dihydrofuro-pyrazolyle, tétrahydropyrrolopyrazolyle, oxotétrahydro-pyrrolopyrazolyle, tétrahydropyranopyrazolyle, 30 tetahydropyridinopyrazolyle, ou oxodihydropyridino-pyrazolyle,

- le terme radical carbocyclique saturé (aryle) désigne notamment les radicaux phényle et naphtyle et plus particulièrement le radical phényle. On peut noter qu'un radical carbocyclique contenant un chaînon -C(O) est par exemple le radical tétralone.

-le terme alkylphényle désigne un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle tels que définis ci-dessus linéaires ou ramifiés de préférence renfermant au plus 4 atomes de carbone.

10 Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

- parmi les composés de salification, des bases minérales
15 telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la
20 N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,

25 - parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis
30 par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou

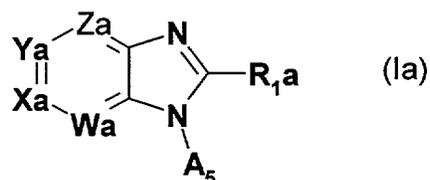
aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionylloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

5 Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, 10 tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides 15 alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

20 On peut rappeler que la stéréoisomérie peut être définie dans son sens large comme l'isomérie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes 25 monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants 30 fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérie géométrique ou

isomérisie cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus
5 répondant à la formule (Ia):



dans laquelle :

Xa représente C-R2a et Wa, Ya and Za identiques ou
10 différents représentent CH ou CR3a;

R1a représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les radicaux pyrazolyle, triazolyle ou indazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux X1a, X2a ou X3a choisis parmi H,
15 halogène, OH, R4a, OR4a, NY1aY2a, S(O)nR4, -C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -N(R6)C(=O)R4a, -N(R6)SO2R4a, -N(R6)C(=O)NY1aY2a, -N(R6)C(=O)OR4a, -OC(=O)NY1aY2a et -OC(=O)R4a, -OS(O)nR4 et thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,

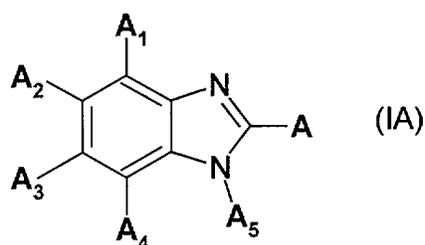
20 R2a et R3a sont tels que:

soit R2a et R3a, identiques ou différents, représentent H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6

soit R2a représente H, R4a, halogène, OH, OR4a,
25 C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6

soit R2a et R3a forment ensemble un cycle -O-CH2-O ou -O-CH2-CH2-O-,

- R4a représente alkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi aryle, OH, OR5a, C(=O)NY3aY4a, NY3aY4a et C(=O)OR6,
- R5a représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkylalkyle.
- R6 représente H et alkyl C1-C4, n représente un entier de 0 à 2
- Y1a et Y2a sont tels que: soit Y1a et Y2a identiques ou différent représentent H, alkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi hydroxyle, -C(=O)-NY3Y4, -C(=O)OR6 et NY3Y4, soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique aminé,
- Y3a et Y4a sont tels que: soit Y3a et Y4a identiques ou différent représentent hydrogène, alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle or hétéroarylalkyle soit Y3a et Y4a forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique aminé,
- A5 représente H ou alkyl,
- lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.
- La présente invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IA) :



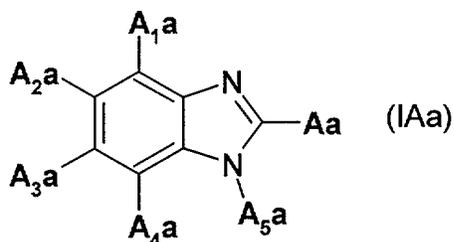
dans laquelle A représente un radical hétérocyclique saturé soit monocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons soit bicyclique renfermant au plus 10 chaînons, ces chaînons étant tels que dont deux au moins représentent un atome d'azote et les autres identiques ou différents représentent un chaînon carboné ou un chaînon hétérocyclique choisi entre O, N et S, cet hétérocycle A étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio ou thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,

A1, A2, A3 et A4 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6A7 tel que soit A6 et A7 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle et hétéroarylalkyle, soit A6 et A7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant 5 ou 6 chaînons,

étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1, A2, A3 et A4 peuvent former avec le radical benzimidazole auxquels ils sont attachés un cycle carboné renfermant 5

à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S,
 A5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, tous les radicaux phényle, phénoxy, cycloalkyle et
 5 hétéroarylalkyle ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino,
 10 phénylalkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, dioxol,
 tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 15 lesdits produits de formule (IA) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IA).

20 La présente invention a encore plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IAa) :



dans laquelle Aa représente un radical pyrazolyle,
 25 triazolyle ou indazolyle, cet hétérocycle Aa étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux

XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio ou thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,

Ala, A2a, A3a et A4a identiques ou différents sont
5 choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6aA7a tel que soit A6a et A7a identiques ou différents sont choisis
10 parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, furylalkyle, thiénylalkyl et pyridylalkyle, soit A6a et A7a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle,
15 pipéridyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi Ala, A2a, A3a et A4a peuvent former avec le radical
20 benzimidazole auxquels ils sont attachés un cycle carboné de 5 à 6 chaînons renfermant un ou deux atomes d'oxygène éventuellement substitué,

A5a représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, les radicaux phényle et phénoxy ci-dessus étant
25 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, carboxy libre, salifié ou
30 estérifié, dioxol,

tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (IAa) étant sous toutes les
5 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IAa).

La présente invention a plus particulièrement pour objet
10 les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans lesquels R représente un radical pyrazolyloxy ou indazolyle, les autres substituants ayant les valeurs indiquées ci-dessus ou ci-dessous.

Parmi les produits préférés, on note particulièrement les
15 produits de formule (I) dans lesquels

R représente un radical pyrazole ou indazole éventuellement substitué comme indiqué ci-dessus et ci-dessous,

R1, R2, R3 et R4 sont choisis parmi les valeurs
20 suivantes:

- R1 représente hydrogène ou carboxy ou forme un cycle avec

le chaînon adjacent R2

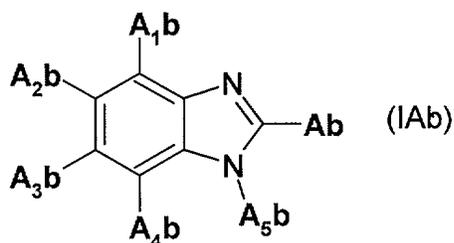
- R4 représente hydrogène ou carboxy ou forme un cycle
25 avec

le chaînon adjacent R3

- R2 représente un radical carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle éventuellement substitué ou carboxy amidifié comme indiqué ci-dessus ou
30 ci-dessous,

- R2 et R3 représentent deux radicaux alkyle éventuellement substitués,
R5 représente hydrogène.

La présente invention a encore plus particulièrement pour
5 objet les produits de formule (I) telle que définie
ci-dessus répondant à la formule (IAb) :



dans laquelle Ab représente un radical pyrazolylole ou
indazolyle éventuellement substitués par un ou plusieurs
10 radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les
radicaux alkyle, alcoxy et thiénylole,

A1b, A2b, A3b et A4b identiques ou différents sont
choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène,
les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy, nitro, cyano,
15 phénylole et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifié par
un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6bA7b tel
que soit A6 et A7 identiques ou différents sont choisis
parmi les radicaux alkyle, phénylole, phénylalkyle,
cycloalkylalkyle, cycloalkyle, furylalkyle, soit A6b et
20 A7b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
liés un radical pyrrolidinyle, morpholino ou pipérazinyle
éventuellement substitué sur le second atome d'azote par
un radical alkyle,

étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1b,
25 A2b, A3b et A4b peuvent former avec le radical
benzimidazole auxquels ils sont attachés un radical

4,5-éthylène dioxybenzimidazole ou un radical
4,5-méthylène dioxybenzimidazole éventuellement
substitués,
R5a représente un atome d'hydrogène,
5 les radicaux phényle et phénoxy ci-dessus étant
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux
hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino,
dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, carboxy
10 libre, salifié ou estérifié,
tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ci-dessus
étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes
de carbone,
lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les
15 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les
acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales
et organiques desdits produits de formule (IAb)).

La présente invention a tout particulièrement pour objet
20 les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus,
répondant aux formules suivantes :

- la benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
25 benzoimidazole-5-carboxylique.
- la N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
benzoimidazole-5-carboxylique
- 30 - la N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
benzoimidazole-5-carboxylique

- la N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 5 - le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 10 - le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 15 - le N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- l'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- 20 - le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylique
- le 5-bromo 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole
- l'acide 2-(5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique
- 25 - le 5,6-diméthyl-2-(5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- le 5,6-diméthyl-2-(5-thiophèn-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- 30 - le 2-(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole

- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole
- 5 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-
- 10 benzoimidazole

La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :

- la benzamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
- 15 benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique.
- la N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 20 - la N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
- 25 benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 30 - la N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique

- le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 5 - la N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- 10 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole
- 15 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole

20 La présente invention a encore pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (D) :



25 dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus pour R1, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,
à une réaction d'estérification pour obtenir un ester
30 d'acide de formule (II)



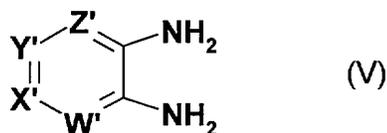
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus et alk représente un radical alkyle, à une réaction de réduction pour donner l'alcool de formule (III) :



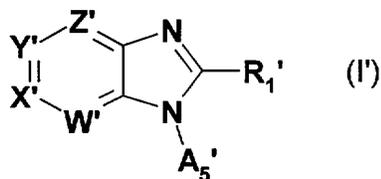
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus, que l'on oxyde en aldéhyde de formule (IV) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus, produits de formule (D) ou produits de formule (IV) tels que définis ci-dessus que l'on fait réagir avec une diamine de formule (V) :



dans laquelle W', X', Y' et Z' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour W, X, Y et Z,



dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (I') :

dans laquelle A5' a la signification indiquée à la revendication 1 pour A5 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et R1', W', X', Y' et Z' ont les significations indiquées ci-dessus,

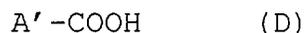
produits de formules (I') qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
- i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,

lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

La présente invention a plus particulièrement pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IA) caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule

5 (D) :



dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus pour A, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protec-
10 teurs,

à une réaction d'estérification pour obtenir un ester d'acide de formule (II)



dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus et
15 alk représente un radical alkyle,

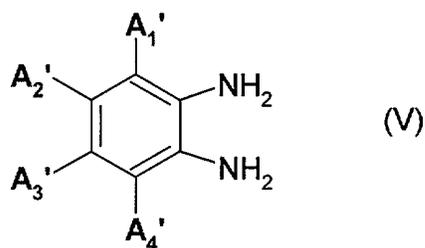
à une réaction de réduction pour donner l'alcool de formule (III) :



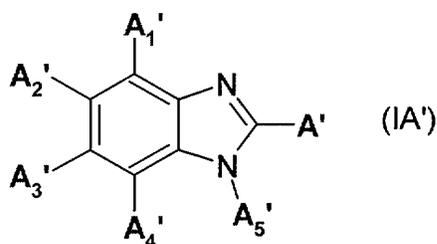
dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus,
20 que l'on oxyde en aldéhyde de formule (IV) :



dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus, produits de formule (D) ou produits de formule (IV) tels que définis ci-dessus que l'on fait réagir avec une
25 diamine de formule (V):



dans laquelle A1', A2', A3' et A4' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour A1, A2, A3 et A4, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont
 5 éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (IA') :

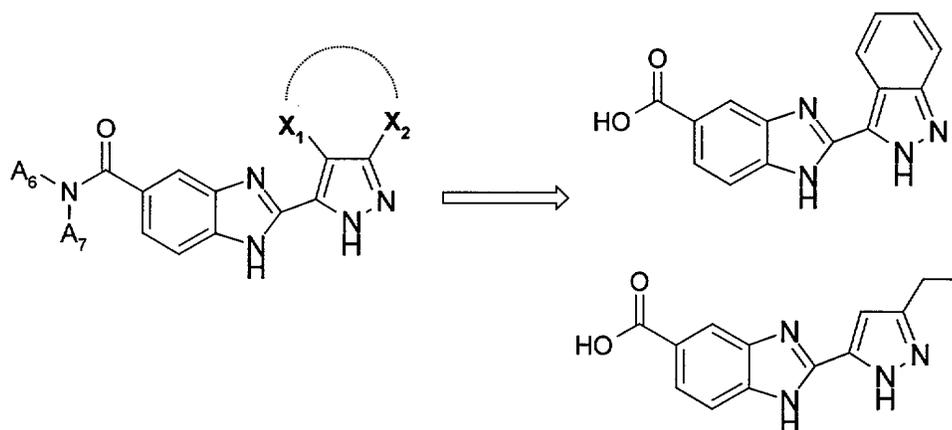


dans laquelle A5' a la signification indiquée à la revendication 1 pour A5 dans laquelle les éventuelles
 10 fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et A1', A2', A3' et A4' ont les significations indiquées ci-dessus, produits de formules (IA') qui peuvent être des produits de formule (IA) et que, pour obtenir des ou d'autres
 15 produits de formule (IA), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, dans un ordre quelconque, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations a) à k) telles que définies ci-dessus, lesdits produits de formule (IA) ainsi obtenus étant sous
 20 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

On peut noter que de telles réactions de transformation de substituants en d'autres substituants peuvent également être effectuées sur les produits de départ ainsi que sur les intermédiaires tels que définis
 5 ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les réactions indiquées dans le procédé décrit ci-dessus.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé décrit ci-dessus peut-être réalisé comme indiqué sur les schémas suivants : les
 10 réactions peuvent être réalisées selon les conditions usuelles connues de l'homme du métier et par exemple selon les conditions réactionnelles indiquées ci-après.

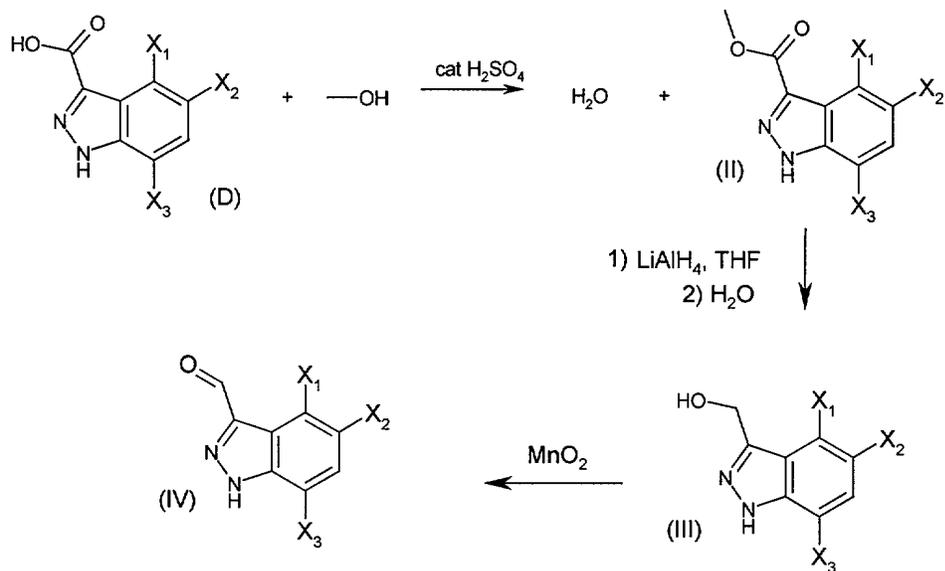
Parmi les produits de formule (I) de la présente demande, certains pour lesquels R1 représente un radical
 15 pyrazolyle ou indazolyle peuvent être obtenus selon le schéma suivant à partir de précurseurs acide :



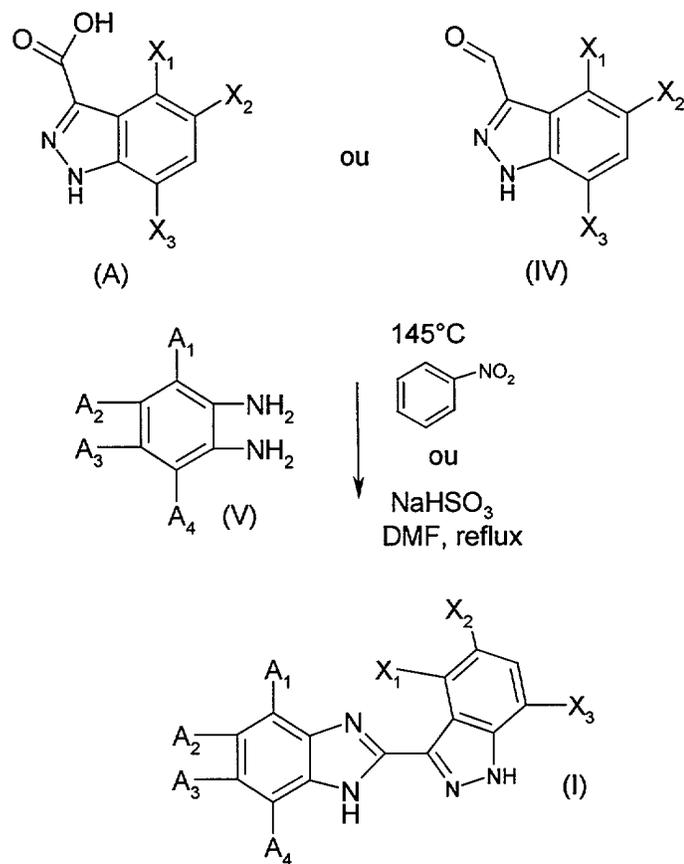
Les schémas suivants indiquent des voies préférées de
 20 synthèse des produits de formule (I) de la présente demande :

I) Série benzoimidazole-indazole soit produits de formule (I) pour lesquels R1 représente indazolyle:

1^{er} stade : Formation de l'aldéhyde de formule (IV) :



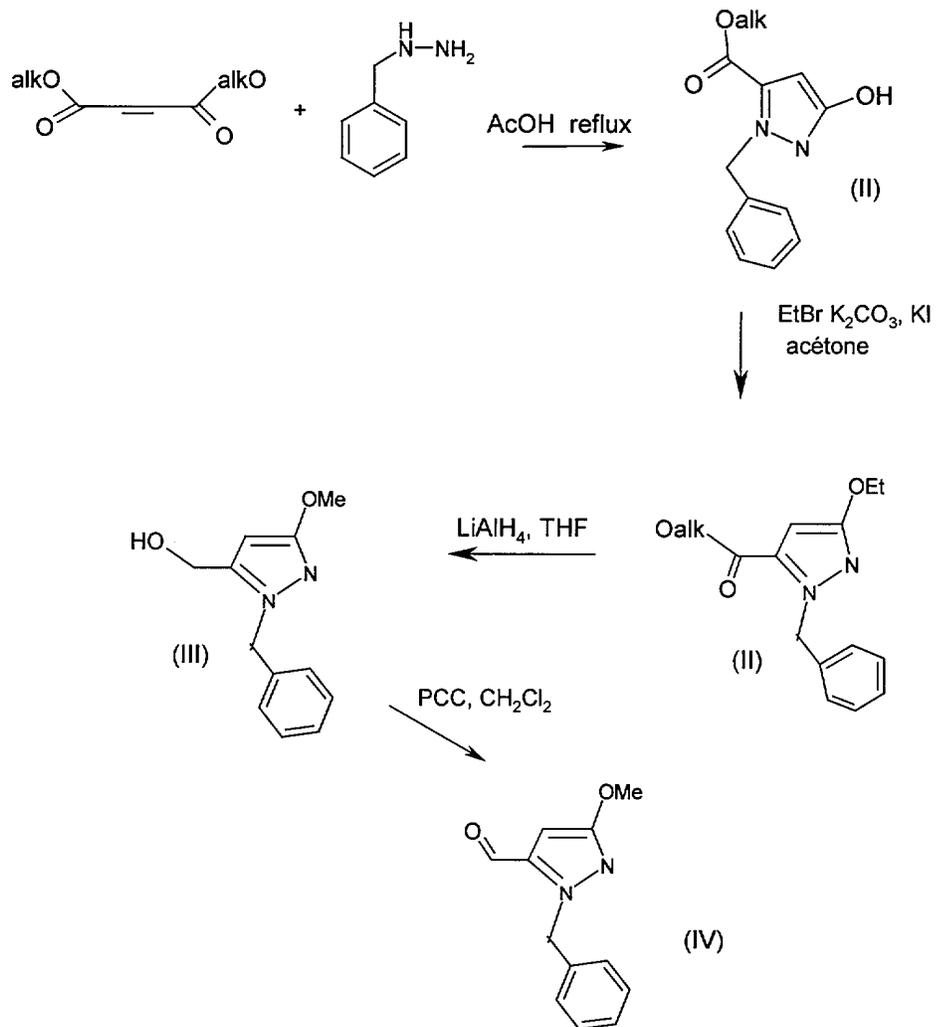
5 2^{ème} stade : Formation du produit de formule (I) :



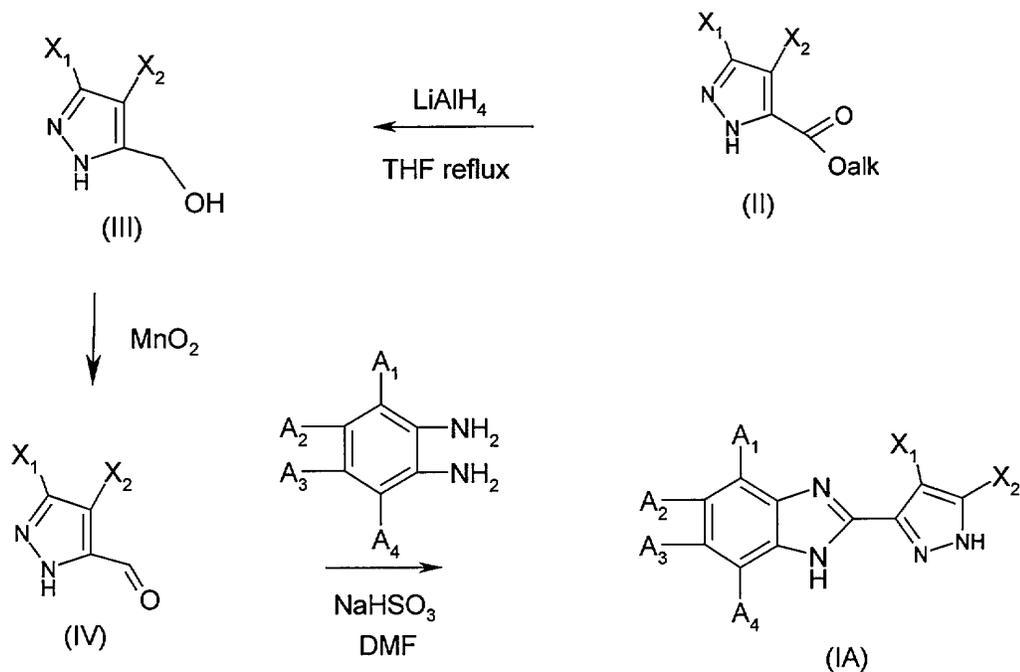
On peut remarquer que dans le cas où A₂ ou A₃, ou bien, A₁ ou A₄, représentent un radical carboxy, alors A₂ ou A₃, ou bien A₁ ou A₄ peut être transformé en amide par les méthodes classiques connues de l'homme du métier notamment selon les méthodes de couplage peptidique classique comme indiqué ci-dessous.

Dans ces produits, les substituants A₁, A₂, A₃, A₄, A₆, A₇, X₁, X₂ et X₃ ont les significations indiquées ci-dessus.

I) Série benzoimidazole-pyrazole soit produits de formule (I) pour lesquels R₁ représente pyrazolyle:



D'une manière plus générale, on a le schéma de synthèse suivant:

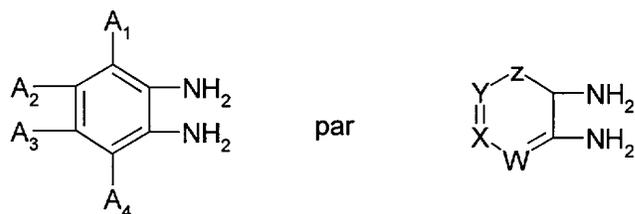


Dans les produits de formule (IA) obtenus, X1 peut notamment représenter H et X2 thiénylyle éventuellement substitué.

- 5 Dans ces produits, par exemple A1 et A4 peuvent représenter H et A3 et A4 peuvent représenter alkyle.

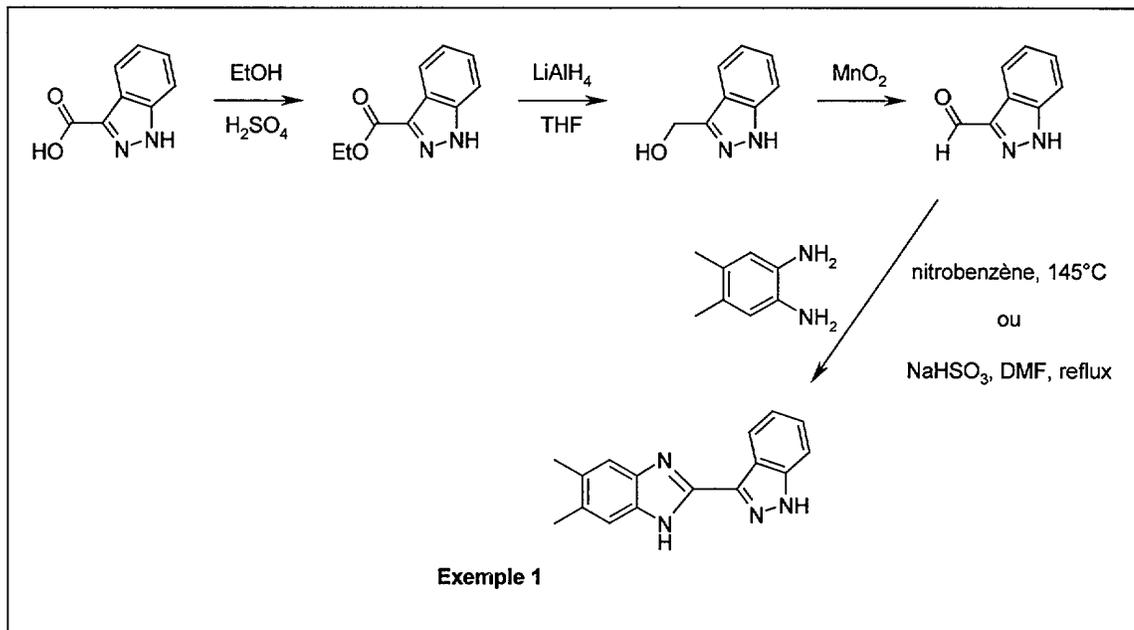
Dans les produits ci-dessus, les substituants A1, A2, A3, A4, A5, A6, A5, X1 et X2 ont les significations indiquées ci-dessus.

- 10 Dans les schémas ci-dessus, on peut procéder de la même manière en remplaçant

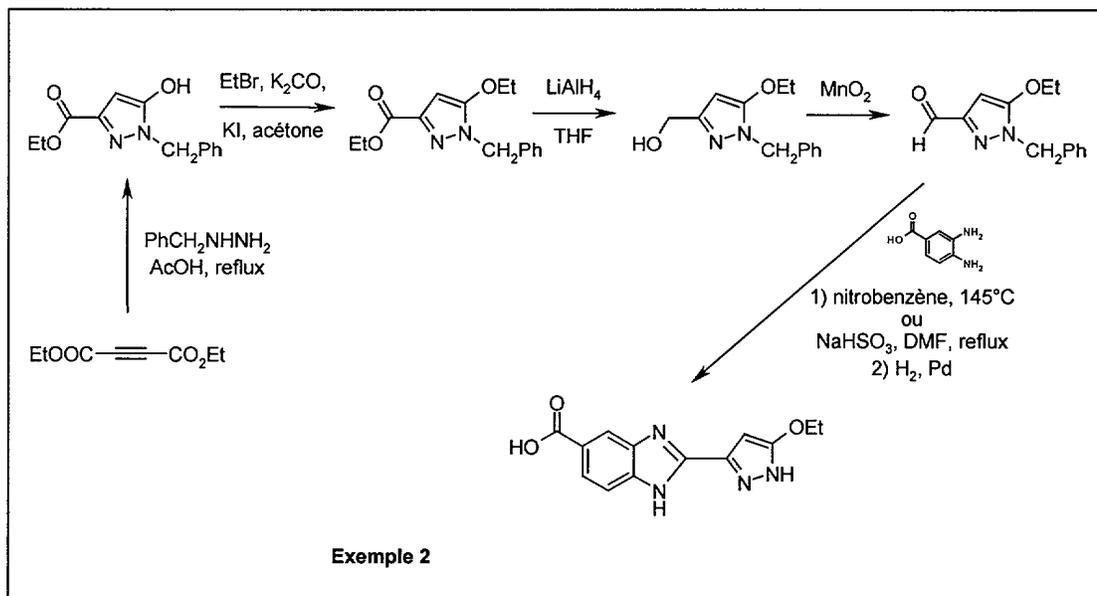


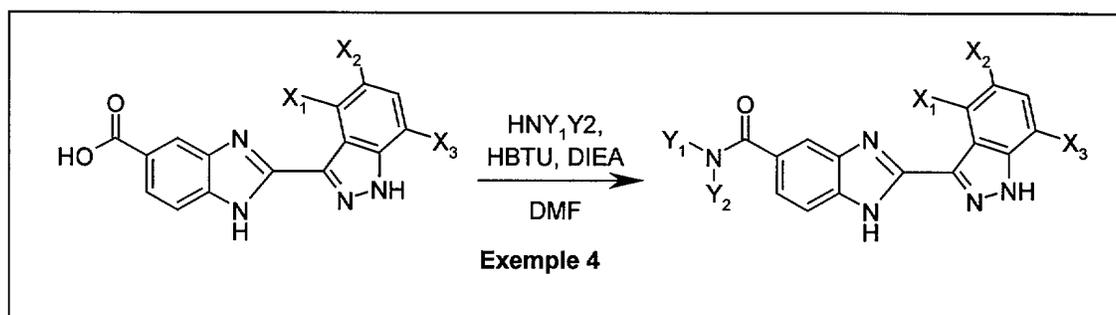
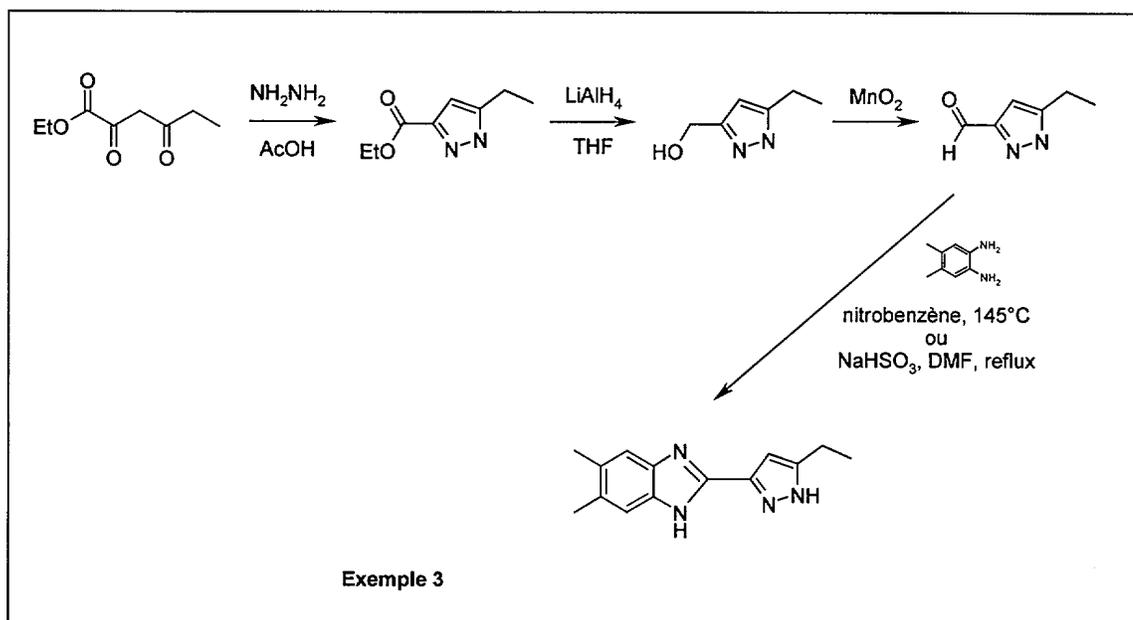
et on obtient ainsi les produits correspondants.

A titre d'exemples non limitatifs illustrant la mise en œuvre du procédé de la présente demande, on peut représenter par les schémas suivants la synthèse de 4 produits de formule (I) de la présente demande:



5





Les esters d'acides que constituent les produits de formule (II) peuvent être obtenus si nécessaire à partir
 5 des acides correspondants selon les méthodes usuelles et notamment comme indiqué ci-dessus.

De tels acides peuvent être commerciaux comme par exemple le 3-carboxyindazole.

Dans le produit de formule (II), le radical A' représente
 10 notamment un radical pyrazolyle ou indazolyle.

La réaction d'oxydation des alcools de formule (III) en aldéhydes correspondantes de formule (IV) peut être réalisée selon les techniques usuelles par exemple à

l'aide de perdioxyde de manganèse ou sels de chrome PCC de type Swern.

On fait réagir les aldéhydes de formule (IV) ainsi obtenus avec une diamine de formule (V) notamment dans un
5 solvant tel que le DMF au reflux en présence de NaHSO₄.

Parmi les diamines de formule (V), on peut citer par exemple l'orthodiamiline éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants choisis parmi les valeurs de A₁, A₂, A₃ et A₄.

10 Si nécessaire, la formation du radical pyrazolyne peut être obtenu comme indiqué sur la schéma ci-dessus notamment par réaction d'un acétylène dicarboxylate d'alkyle par exemple de méthyle avec une hydrazine.

Parmi les produits de départ de formule (II) et (V),
15 certains sont connus et peuvent être obtenus commercialement ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

On peut encore notamment préparer certains produits de départ à partir de produits de commerciaux par exemple en
20 les soumettant à une ou plusieurs des réactions décrites ci-dessus en a) à k), réalisées dans les conditions également décrites ci-dessus.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples de tels produits de départ.

25 On cite également les références suivantes qui peuvent être utilisées pour la préparation de benzimidazoles, pyrazoles ou d'indazoles dans le cadre de la présente invention :

- G. R. Newkome, W.W. Paudler, Contemporary Hétérocyclic
30 Chemistry, Synthèses, Reactions and Applications, J. Wiley, 1982

- Preston, Hétérocyclic Compounds, Benzoimidazoles and congeneric tricyclic compounds, J. Wiley, 1981

- Behr, Fusco, Jarboe, Hétérocyclic Compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, indazoles and condensed
5 rings, J. Wiley, 1967

Selon les valeurs de R1', W', X', Y', A', A1', A2', A3', A4' et A5', les produits de formules (I') ou (IA') constituent ou non des produits de formule (I) ou (IA) et peuvent donner des produits de formule (I) ou
10 (IA), ou être transformés en d'autres produits de formule (I) ou (IA) en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à k) indiquées ci-dessus.

Ainsi les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus
15 peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de
20 protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyle,
- 25 - les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonate, BOC, benzyloxycarbonate, phthalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
- les groupements acyles tel que le groupement formyle
30 peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le

diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,

- les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine
5 primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante :

- les fonctions acide peuvent être protégées par exemple
10 sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou terbutyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Les réactions a) à k) peuvent être réalisées, par
15 exemple, comme indiqué ci-après.

a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

20 b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la
25 potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

La réaction de saponification peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier,
30 telles que par exemple dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, le dioxane ou le diméthoxyéthane, en présence de soude ou de potasse.

c) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier
5 telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température
10 ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

15 L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

d) La réaction de transformation d'une fonction cétone en
20 oxime peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier, telle que notamment une action en présence d'une hydroxylamine éventuellement O-substituée dans un alcool tel que par exemple l'éthanol, à température ambiante ou en chauffant.

25 e) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction
30 alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans

un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en
5 fonction alcool notamment par de l'hydrure de bore.

f) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par
10 exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au reflux.

g) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour
15 obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

h) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyne dans les conditions usuelles connues de
25 l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

30 J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S.& coll.

On peut noter que la réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée, peut être réalisée par exemple au reflux d'un solvant comme par exemple le toluène en présence de
5 l'amine adéquate.

Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas échéant, selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

10 i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou
15 para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

On trouvera une liste de différents groupements
20 protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

j) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base
25 minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier : une telle réaction de salification peut être réalisée par exemple en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique, citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que
30 par exemple l'éthanol ou le méthanol .

k) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par

dédoublément des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits
5 ci-après.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques notamment en raison de leurs propriétés inhibitrices de
10 kinases ainsi qu'il est indiqué ci-dessus.

On peut indiquer que certaines protéines kinases jouant un rôle central dans l'initiation, le développement et l'achèvement des évènements du cycle cellulaire, des molécules inhibitrices de telles kinases sont
15 susceptibles de limiter des proliférations cellulaires non désirées telles que celles observées dans les cancers, peuvent intervenir dans la prévention, la régulation ou le traitement de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou
20 encore l'apoptose neuronale.

Les produits de la présente invention sont tout particulièrement utiles pour la prévention, la régulation ou le traitement de maladies nécessitant une activité anti-angiogénique.

25 Les produits de la présente invention sont notamment utiles pour la thérapie de tumeurs.

Les produits de l'invention peuvent également ainsi augmenter les effets thérapeutiques d'agents anti-tumoraux couramment utilisés.

Les produits de formule (I) de la présente invention possèdent donc tout particulièrement des propriétés antiangiogéniques.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeu-
5 tique et l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que
10 les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a ainsi plus particulièrement pour objet à
15 titre de médicaments, les produits tels que définis par la formules (IA), (IAa) ou (IAb) lesdits produits de formules (IA), (IAa) ou (IAb) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les
20 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IA), (IAa) ou (IAb).

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits répondant aux formules suivantes :

- 5 - la benzamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique.
- la N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
- 10 benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 15 - la N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-
- 20 indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 25 - le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-
- 30 yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- l'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique

- le 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylique
- 5 - le 5-bromo 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole
- l'acide 2-(5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique
- le 5,6-diméthyl-2-(5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- 10 - le 5,6-diméthyl-2-(5-thiophèn-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- le 2-(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- 15 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole
- 20 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole

La présente invention a tout particulièrement pour objet
 25 à titre de médicaments les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :

- la benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique.
- 30 - la N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique

- la N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 5 - la N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 10 - la N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 15 - le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 20 - le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole
- 25 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole
- 30 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole

L'invention concerne aussi des compositions

pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou une prodrogue de ce produit et, le cas échéant, un support pharmaceutiquement acceptable.

L'invention s'étend ainsi aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

De telles compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent également, le cas échéant, renfermer des principes actifs d'autres médicaments antimitotiques tels que notamment ceux à base de taxol, cis-platine, les agents intercalants de l'ADN et autres.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les pilules, les tablettes, les gélules, les gouttes, les granulés, les préparations injectables, les pommades, les crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents

mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 5 g par jour chez l'adulte, 5 ou de préférence de 0,1 à 2 g par jour.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition de l'activité d'une protéine kinase. 10

La présente invention a également pour objet l'utilisation de produits de formule (I) tels que définis ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine kinase. 15

Un tel médicament peut notamment être destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie chez un mammifère. 20

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est une protéine tyrosine kinase.

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est choisie dans le groupe suivant : FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PDGFR, tie2 et VEGFR. 25

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est KDR. 30

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire.

La présente invention a également pour objet
5 l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.

La présente invention a particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au
10 traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules mésangiales, désordres métaboliques, allergies, asthmes, thromboses, maladies du
15 système nerveux, rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini
20 ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules mésangiales, rétinopathie,
25 psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

La présente invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné à
30 la prévention ou au traitement de maladies liées à une angiogénèse non contrôlée, pour la préparation d'un

médicament destiné au traitement de maladies en oncologie et notamment destiné au traitement de cancers.

Parmi ces cancers, on s'intéresse au traitement de tumeurs solides, au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.

Parmi ces cancers, on s'intéresse au traitement de cancers du sein, de l'estomac, des ovaires, du colon, du poumon, du cerveau, du larynx, du système lymphatique, du tractus génito-urinaire incluant vessie et prostate, de cancers des os et du pancréas, tout particulièrement au traitement de cancers du sein, du colon ou du poumon.

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

De tels médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers peuvent être utilisés seuls ou en association. Les produits de la présente demande peuvent notamment être administrés seuls ou en association avec de la chimiothérapie ou de la radiothérapie ou encore en association par exemple avec d'autres agents thérapeutiques.

De tels agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux couramment utilisés.

Comme inhibiteurs de kinases, on peut citer la butyrolactone, le flavopiridol et la 2(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine appelée olomucine.

Les exemples suivants qui sont des produits de formule (I) illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

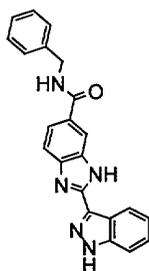
Partie expérimentale

Méthode générale de purification LC/MS :

On utilise un système Waters FractionLynx, et les séparations ont été effectuées sur une colonne Waters
5 Symmetry (C18, 5µM, 19x50 mm, catalogue number 186000210) en éluant avec un gradient linéaire d'acétonitrile contenant 0.07% de TFA (v/v) dans l'eau contenant 0.07% de TFA (v/v), gradient passant de 5 à 95% (v/v) d'acétonitrile/TFA en 8 minutes, puis 2 minutes à 95%
10 d'acétonitrile/TFA, à un débit de 10 ml/min. Les produits sont injectés en solution dans le DMSO, et collectés selon la détection de leur poids moléculaire.

Les déplacements chimiques des descriptions de RMN sont exprimés en ppm.

15 Exemple 1 : benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé de la
20 manière suivante.

A une solution de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique dans 0,42 ml de diméthylformamide anhydre, est ajoutée, à une température voisine de 20°C, une solution de 27,3 mg de HBTU dans
25 0,2 ml de diméthylformamide. Après une heure d'agitation

à une température voisine de 20°C, on ajoute 15,7 ml de benzylamine puis 12,4 ml de N,N-diisopropyléthylamine en solution dans 0,32 ml de diméthylformamide. Après 20 heures, à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, à une température voisine de 40°C. Le résidu brut obtenu est dissout dans du DMSO, et purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant le produit recherché sont rassemblées, concentrées sous pression réduite, à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 20 mg de benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

temps de rétention LC/MS = 2.86 minutes

15 L'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1 g de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde dans 10 ml de diméthylformamide sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 1,3 g de métabisulfite de sodium et 1,04 g d'acide 3,4-diaminobenzoïque. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 1 heure, puis après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, et dilution avec du dichlorométhane, le mélange est filtré. Le filtrat recueilli est concentré sous pression réduite. La laque marron obtenue (340 mg) est purifiée par LC/MS préparative. On obtient ainsi 138,8 mg de 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole sous forme d'une poudre beige.

Le 1H-indazole-3-carboxaldéhyde peut être préparé de la manière suivante :

A 13,32 g de dioxyde manganèse est ajoutée une solution de 2,27 g de (1H-indazol-3-yl)-méthanol dans 220 ml de 1,2-diméthoxyéthane. Après une heure à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 15 minutes. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur un verre fritté garni de Célite. Le filtrat recueilli est concentré sous pression réduite à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2,02 g de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 7.40 ppm (triplet, 1H) ; 7.55 ppm (triplet, 1H) ; 7.75 ppm (doublet, 1H) ; 8.18 ppm (doublet, 1H) ; 10.23 ppm (singulet, 1H) ; 14.2 ppm (massif, 1H).

Le (1H-indazol-3-yl)-méthanol peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 7,08 g de l'ester méthylique de l'acide 3-indazole-carboxylique dans 80 ml de tétrahydrofurane, refroidie à une température voisine de 0°C par un bain de glace, est ajouté par petites portions 3,2 g d'hydrure de lithium et d'aluminium. Après 4 heures à une température voisine de 0°C, on ajoute 1,6 g d'hydrure de lithium et d'aluminium. Après 2 heures à une température voisine de 0°C, le milieu réactionnel est traité successivement par 6 ml d'eau, puis 6 ml d'une solution aqueuse de soude 1N, et enfin 18 ml d'eau. Le mélange réactionnel est filtré sur papier, puis le filtrat aqueux est extrait avec du dichlorométhane. Les fractions organiques recueillies sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite à une température

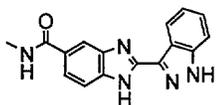
voisine de 40°C. On obtient 3,15 g de (1H-indazol-3-yl)-méthanol sous forme d'une poudre blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 4.80 ppm (doublet, 2H) ; 5.25
5 ppm (triplet, 1H) ; 7.15 ppm (triplet, 1H) ; 7.35 ppm
(triplet, 1H) ; 7.51 ppm (doublet, 1H) ; 7.87 ppm
(doublet, 1H) ; 12.81 ppm (massif, 1H).

L'ester méthylique de l'acide 3-indazole-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

10 A une solution de 9,13 g d'acide 3-indazole-carboxylique dans 100 ml de méthanol est ajouté goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, .5 ml d'acide sulfurique concentré (95%). Après 20 heures de reflux, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite à une
15 température voisine de 40°C. Le résidu aqueux obtenu est extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau jusqu'à neutralité, séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées sous pression réduite à une température
20 voisine de 40°C. La poudre jaune obtenue est lavée à l'éther éthylique. On obtient une poudre blanche. Le filtrat est concentré sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'une poudre jaune. Cette poudre jaune est à nouveau lavée à l'éther éthylique jusqu'à l'obtention
25 d'une poudre blanche. Le filtrat, jaune, est concentré une troisième fois sous pression réduite et la poudre jaune recueillie est elle aussi lavée à l'éther éthylique. On réunit l'ensemble des fractions de poudre blanche. On obtient ainsi 7,08 g de l'ester méthylique de
30 l'acide 3-indazole-carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

Exemple 2 : N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique

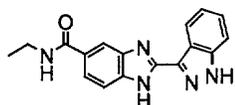


Le N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 5 benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en
 suivant le mode opératoire de la préparation du
 N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 10 benzoimidazole-5-carboxylique et de 71,8 ml d'une
 solution de méthylamine (2M dans le tétrahydrofurane), on
 obtient 14,8 mg de produit attendu.

Exemple 3 : N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique

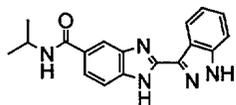
15



Le N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en
 suivant le mode opératoire de la préparation du
 N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 20 benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 benzoimidazole-5-carboxylique et de 19,4 ml d'une
 solution d'éthylamine (33% dans l'eau), on obtient
 14,8 mg de N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-
 25 1H-benzoimidazole-5-carboxylique.

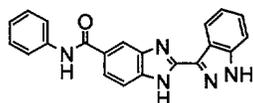
Exemple 4 : N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 5 benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en
 suivant le mode opératoire de la préparation du
 N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 10 benzoimidazole-5-carboxylique et de 12,3 ml
 d'isopropylamine, on obtient 16,5 mg de N-isopropylamide
 de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-
 carboxylique.

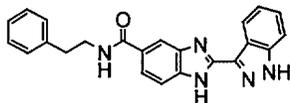
Exemple 5 : N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-
 15 1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en
 suivant le mode opératoire de la préparation du
 20 N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 benzoimidazole-5-carboxylique et de 13,1 ml d'aniline, on
 obtient 14,1 mg de N-phénylamide de l'acide 2-(1H-
 25 indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme
 d'une poudre blanche.

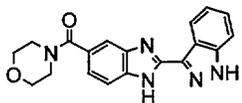
Exemple 6 : N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 5 benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en
 suivant le mode opératoire de la préparation du
 N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 10 benzoimidazole-5-carboxylique et de 18 ml de
 phénéthylamine, on obtient 17,7 mg de N-phénéthylamide de
 l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-
 carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

Exemple 7 : N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 15 yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique

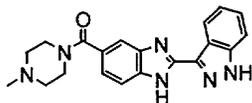


Le N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en
 suivant le mode opératoire de la préparation du
 20 N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
 benzoimidazole-5-carboxylique et de 12,5 ml de
 morpholine, on obtient 18,6 mg de N-morpholinoamide de

l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre jaune pâle.

Exemple 8 : N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique

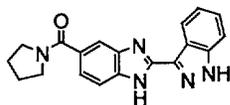


5

Le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 15,9 ml de N-méthyl-pipérazine, on obtient 16,1 mg de N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une huile jaune.

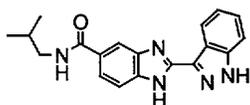
Exemple 9 : N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



20 Le N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 12 ml de pyrrolidine, on obtient 17,7 mg de N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous
5 forme d'une poudre jaune pâle.

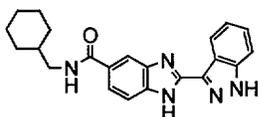
Exemple 10 : N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
10 benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
15 benzoimidazole-5-carboxylique et de 14,6 ml d'isobutylamine, on obtient 7,6 mg de N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre jaune pâle.

Exemple 11 : N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique

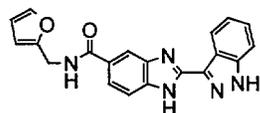


Le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du

N benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 18,7 ml de
 5 cyclohexylméthylamine, on obtient 16,1 mg de N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

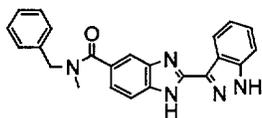
Exemple 12 : N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du
 15 N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 13,3 ml de
 20 2-furfurylamine, on obtient 14,8 mg de N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

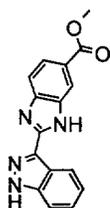
Exemple 13 : N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du
 5 N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 18,6 ml de N-méthylbenzylamine, on obtient 7,3 mg de N-benzyl-N-méthylamide
 10 de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre jaune pâle.

Exemple 14 : L'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique



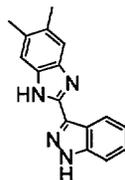
15 L'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

Un mélange de 0,1 g de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde et 113,7 mg de l'ester méthylique de l'acide 3,4-diaminobenzoïque dans 10 ml de nitrobenzène est porté à une
 20 température voisine de 145°C pendant 3 heures et 45 minutes. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est purifié sur SPE (5 g de phase SCX, conditionnement et lavage au
 25 méthanol, extraction par une solution de méthanol ammoniacal 2N). La solution ammoniacale recueillie lors du décrochage est ensuite concentrée sous pression

réduite à une température voisine de 40°C. On recueille 198,3 mg d'une laque orange qui est purifiée par LC/MS préparative. On obtient ainsi 42,7 mg de l'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-
 5 benzoimidazole-5-carboxylique d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 3.95 ppm (singulet, 3H) ; 7.40 ppm (triplet, 1H) ; 7.55 ppm (triplet, 1H) ; 7.75 ppm (doublet, 1H) ; 7.77 ppm (doublet, 1H) ; 7.95 ppm
 10 (doublet, 1H) ; 8.57 ppm (doublet, 1H) ; 13.85 ppm (massif, 1H).

Exemple 15 : 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole



15 Le 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation de l'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 14) :

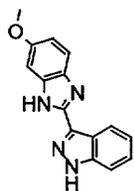
20 A partir de 200 mg de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde et 177 mg de 4,5-diméthyl-1,2-phénylène diamine dans 10 ml de nitrobenzène, on obtient 15,9 mg de 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole sous forme d'une poudre grenat dont les caractéristiques sont les
 25 suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 2.60 ppm (singulet, 6H) ; 7.42 ppm (triplet, 1H) ; 7.53 ppm (singulet, 2H) ; 7.58 ppm (triplet, 1H) ; 7.78 ppm (doublet, 1H) ; 8.52 ppm (doublet, 1H) ; 14.05 ppm (massif, 1H).

5 Le 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole peut être également préparé selon le mode opératoire suivant :

A une solution de 300 mg de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde et 279 mg de 4,5-diméthyl-1,2-phénylène diamine dans 3 ml
 10 de diméthylformamide, est ajouté, à une température voisine de 20°C, 389 mg de métabisulfite de sodium. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 4 heures, puis après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, filtré sur papier. Le filtrat recueilli
 15 est concentré sous pression réduite. La laque marron obtenue (340 mg) est purifiée par LC/MS préparative. On obtient ainsi 138,8 mg de 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole sous forme d'une poudre beige.

Exemple 16 : 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-



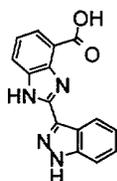
20 benzoimidazole

Le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation de l'ester méthylique de l'acide 2-(1H-
 25 indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 14) :

A partir de 200 mg de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde et 274,4 mg de 4-méthoxy-1,2-phénylènediamine dichlorhydrate dans 10 ml de nitrobenzène, on obtient 45,6 mg 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole sous forme d'une
 5 poudre marron clair dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 3.90 ppm (singulet, 3H) ; 7.00 ppm (doublet, 1H) ; 7.18 ppm (doublet, 1H) ; 7.40 ppm (triplet, 1H) ; 7.55 ppm (triplet, 1H) ; 7.64 ppm
 10 (doublet, 1H) ; 7.73 ppm (doublet, 1H) ; 8.52 ppm (doublet, 1H) ; 13.91 ppm (massif, 1H).

Exemple 17 : acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-



4-carboxylique

15

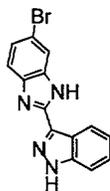
L'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation de l'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 14) :

A partir de 237 mg de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde et 305,5 mg du chlorhydrate de l'acide 2,3-diaminobenzoïque dans 10 ml de nitrobenzène, on obtient 20,5 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylique
 25 méthoxyamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-

benzoimidazole sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 7.40 ppm (triplet, 1H) ; 7.42 ppm (triplet, 1H) ; 7.55 ppm (triplet, 1H) ; 7.72 ppm (doublet, 1H) ; 7.90 ppm (doublet, 1H) ; 8.02 ppm (doublet, 1H) ; 8.52 ppm (doublet, 1H) ; 13.68 ppm (massif, 1H).

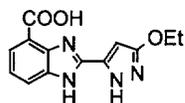
Exemple 18: 5-bromo 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole



10 Le 5-bromo 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 643 mg de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde, 15 816 mg du 4-bromo-1,2-phénylènediamine, et 836,5 mg de métabisulfite de sodium, dans 15 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une chromato sous pression sur silice, 939 mg de 20 5-bromo 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole sous forme d'une poudre brique.

Exemple 19 : acide 2-(5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique



L'acide 2-(5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique peut être obtenu à partir de l'acide 2-(2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique par déprotection du groupement benzyl en présence d'hydrogène et d'un catalyseur tel que le palladium.

L'acide 2-(2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 21,6 mg de 2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazole-3-carboxaldéhyde, 17,7 mg du chlorhydrate de l'acide diamino-3,4-benzoïque dans 1 ml de nitrobenzène, on obtient, après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N), 50,9 mg de l'acide 2-(2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique sous forme d'une laque jaune.

Le 2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazole-3-carboxaldéhyde peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 45,7 mg de (2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-méthanol dans 0,5 ml de dichlorométhane, sont ajoutés du tamis moléculaire 4Å, puis 43,1 mg de chlorochromate de pyridinium. Après 20 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur Célite. L'insoluble formé est rincé avec de l'acétate d'éthyle puis du dichlorométhane. Le filtrat est lavé à l'eau. Après décantation, la phase aqueuse est réextraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques

sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 21,6 mg de 2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazole-3-carboxaldéhyde sous forme d'une laque marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN ¹H, DMSO d₆, 400 MHz : 1.35 ppm (triplet, 3H) ; 4.25 ppm (quadruplet, 2H) ; 5.30 ppm (singulet, 2H) ; 6.30 ppm (singulet, 1H) ; 7.25-7.40 ppm (multiplet, 5H) ; 9.72 ppm (singulet, 1H).

10 Le (2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-méthanol peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 76 mg de l'ester méthylique de l'acide 2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazole-3-carboxylique dans 0,75 ml de tétrahydrofurane, refroidie à une température voisine de 0°C par un bain de glace, sont ajoutés 11,1 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium. Après 3 heures à une température voisine de 0°C, on ajoute 22,2 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium, et on laisse revenir la température du milieu réactionnel à une température voisine de 20°C. Après 30 minutes à une température voisine de 20°C, on ajoute 10 ml d'eau glacée, puis le mélange réactionnel est filtré sur Célite. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 45,7 mg de (2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-méthanol sous forme d'une laque brune dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN ¹H, DMSO d₆, 400 MHz : 1.35 ppm (triplet, 3H) ; 4.15 ppm (quadruplet, 2H) ; 4.30 ppm (doublet, 2H) ; 5.00 ppm

(triplet, 1H) ; 5.08 ppm (singulet, 2H) ; 5.70 ppm (singulet, 1H) ; 7.20-7.40 ppm (multiplet, 5H).

L'ester méthylique de l'acide 2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazole-3-carboxylique peut être préparé de la manière
5 suivante :

A une solution de 100 mg de l'ester méthylique de l'acide 2-benzyl-5-hydroxy-2H-pyrazole-3-carboxylique dans 1 ml d'acétone, sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 5 mg d'iodure de sodium, 36 μ l de bromoéthane et
10 70 mg de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 9 heures, refroidi jusqu'à une température voisine de 20°C et filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 76 mg de l'ester méthylique de l'acide 2-benzyl-5-éthoxy-2H-
15 pyrazole-3-carboxylique sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d₆, 400 MHz : 1.35 ppm (triplet, 3H) ; 3.50 ppm (singulet, 3H) ; 4.22 ppm (quadruplet, 2H) ; 5.22 ppm (singulet, 2H) ; 6.28 ppm (singulet, 1H) ; 7.20-7.40 ppm
20 (massif, 5H).

L'ester méthylique de l'acide 2-benzyl-5-hydroxy-2H-pyrazole-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

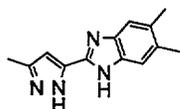
A une solution de 2,73 g de dichlorhydrate de
25 benzylhydrazine dans 45 ml d'acide acétique glacial, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 1,72 ml de diméthylacétylène dicarboxylate. Le mélange réactionnel est porté 3 heures au reflux, refroidi à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite.
30 Après filtration de l'insoluble formé, on recueille 252 mg de l'ester méthylique de l'acide 2-benzyl-5-

hydroxy-2H-pyrazole-3-carboxylique sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 3.76 ppm (singulet, 3H) ; 5.19
5 ppm (singulet, 2H) ; 5.85 ppm (singulet, 1H) ; 7.25-7.45
ppm (massif, 5H) ; 11.69 ppm (massif, 1H).

Le filtrat peut être purifié par chromatographie flash sur 400g de silice 20-45 µm (dépôt dans un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 25/75 ; éluant acétate
10 d'éthyle/cyclohexane 25/75 puis 40/60) pour donner un lot supplémentaire de l'ester méthylique de l'acide 2-benzyl-5-hydroxy-2H-pyrazole-3-carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

Exemple 20 : 5,6-diméthyl-2-(5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-
15 1H-benzoimidazole



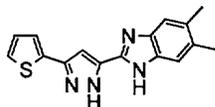
Le 5,6-diméthyl-2-(5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-
20 (1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 53,3 mg de 5-méthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 65,9 mg du 4,5-diméthyl-1,2-phénylènediamine, et 92 mg de métabisulfite de sodium, dans 0,5 ml d'éthanol et 1,5 ml de diméthylformamide, on
25 obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une chromato sous pression sur silice, 20,8 mg de

5,6-diméthyl-2-(5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole sous forme d'une poudre blanche.

Le 5-méthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde peut être préparé à partir de l'ester éthylique de l'acide 5-méthyl-2H-pyrazol-3-carboxylique commercial en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 1H-indazole-3-carboxaldéhyde à partir de l'ester méthylique de l'acide 3-indazole-carboxylique.

Exemple 21 : 5,6-diméthyl-2-(5-thiophèn-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole

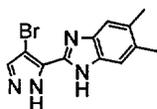


Le 5,6-diméthyl-2-(5-thiophèn-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 16,2 mg de 5-thiophèn-2-yl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 12,4 mg du 4,5-diméthyl-1,2-phénylènediamine, et 17,3 mg de métabisulfite de sodium, dans 0,2 ml d'éthanol et 0,6 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une chromato sous pression sur silice et d'une purification par LC/MS, le 5,6-diméthyl-2-(5-thiophèn-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole sous forme d'une poudre blanche.

Le 5-thiophèn-2-yl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde peut être préparé à partir de l'ester éthylique de l'acide 5-thiophèn-2-yl-2H-pyrazol-3-carboxylique commercial en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 1H-indazole-3-carboxaldéhyde à partir de l'ester méthylique de l'acide 3-indazole-carboxylique.

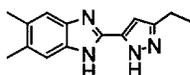
Exemple 22 : 2-(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole



Le 2-(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

5 A partir de 100 mg de 4-bromo-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde commercial, 77,8 mg du 4,5-diméthyl-1,2-phénylènediamine, et 108,6 mg de métabisulfite de sodium, dans 1 ml d'éthanol et 2 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol,
10 extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une chromatographie sous pression sur silice, 143,2 mg de 2-(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole sous forme d'une meringue jaune.

Exemple 23 : 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
15



Le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 100 mg de 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 110 mg du 4,5-diméthyl-1,2-phénylènediamine, et 153 mg de métabisulfite de sodium, dans 1 ml d'éthanol et 3 ml de diméthylformamide, on
25 obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie

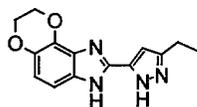
d'une HPLC en phase inverse (phase C18 5 mm, dimension 100x25 mm, débit 20 ml/min, gradient d'élution acétonitrile/TFA 0.07%-eau/TFA 0.07% de 5-95 à 95-5 (v/v)), et désalification par SPE (phase SCX, lavage au
 5 méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N), 82 mg de
 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 300 MHz : 1,26 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 2,31
 10 (s : 6H) ; 2,70 (q large, J = 7 Hz : 2H) ; 6,60 (s large : 1H) ; 7,22 (mf : 1H) ; 7,36 (mf : 1H) ; 12,37 (mf : 1H) ; 12,92 (mf : 1H).

Le 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde peut être préparé à partir de l'ester éthylique de l'acide 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxylique en suivant le mode opératoire
 15 décrit pour la préparation du 1H-indazole-3-carboxaldéhyde à partir de l'ester méthylique de l'acide 3-indazole-carboxylique.

L'ester éthylique de l'acide 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxylique peut être préparé selon le mode opératoire
 20 général de la référence suivante : Kunio Seki et col., Chem. Pharm. Bull., 32(4), 1568-1577 (1984).

Exemple 24 : 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole



25

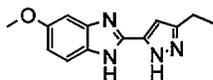
Le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode

opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 100 mg de 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 134 mg du 3,4-éthylènedioxy-1,2-
 5 phénylènediamine, et 153 mg de métabisulfite de sodium, dans 1 ml d'éthanol et 3 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie
 10 d'une HPLC en phase inverse (phase C18 5µm, dimension 100x25 mm, débit 20 ml/min, gradient d'élution acétonitrile/TFA 0.07%-eau/TFA 0.07% de 5-95 à 95-5 (v/v)), et désalification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N), 60 mg de
 15 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole sous forme d'une laque brune dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 300 MHz : 1,27 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 2,70 (q large, J = 7 Hz : 2H) ; de 4,20 à 4,45 (mt : 4H) ; 6,61 (s large : 1H) ; 6,72 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 6,88 (d
 20 large, J = 8 Hz : 1H) ; 12,50 (mf : 1H) ; 12,94 (mf : 1H).

Exemple 25 : 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole

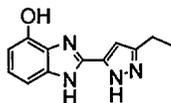


25 Le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 100 mg de 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 138 mg du 4-méthoxy-1,2-phénylènediamine, et 153 mg de métabisulfite de sodium, dans 1 ml d'éthanol et 3 ml de diméthylformamide, on obtient après
 5 purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une HPLC en phase inverse (phase C18 5 mm, dimension 100x25 mm, débit 20 ml/min, gradient d'éluion acétonitrile/TFA 0.07%-eau/TFA 0.07% de 5-95 à 95-5 (v/v)), et
 10 désalification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N), 61 mg de 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole sous forme d'une laque brune dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 RMN ¹H, DMSO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD, 300 MHz : 1,26 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 2,70 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 3,79 (s : 3H) ; 6,61 (s : 1H) ; 6,81 (dd, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,03 (s large : 1H) ; 7,42 (d, J = 8,5 Hz : 1H).

20 Exemple 26 : 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole



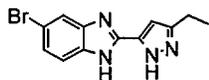
Le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode
 25 opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 100 mg de 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 100 mg de 2,3-diaminophénol, et 153 mg de

métabisulfite de sodium, dans 1 ml d'éthanol et 3 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une HPLC en phase inverse (phase
 5 C18 5 μ m, dimension 100x25 mm, débit 20 ml/min, gradient d'éluion acétonitrile/TFA 0.07%-eau/TFA 0.07% de 5-95 à 95-5 (v/v)), et désalification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N),
 16 mg de 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-
 10 benzoimidazole sous forme d'une laque brune dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN ¹H, DMSO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD, 300 MHz : 1,26 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 2,70 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 6,55 (t, J = 4,5 Hz : 1H) ; 6,66 (s : 1H) ;
 15 6,96 (d large, J = 4,5 Hz : 2H).

Exemple 27 : 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole



Le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole
 20 peut être préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-
 15 1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 20 mg de 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 30 mg de 4-bromo-1,2-phénylènediamine, et 30 mg de
 25 métabisulfite de sodium, dans 1 ml d'éthanol et 2 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une HPLC en phase inverse (phase C18 5 mm, dimension 100x25 mm, débit 20 ml/min, gradient

d'élution acétonitrile/TFA 0.07%-eau/TFA 0.07% de 5-95 à 95-5 (v/v)), et désalification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N), 21 mg de 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-
 5 benzoimidazole sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 300 MHz : : 1,28 (t, J = 7 Hz : 3H) ;
 2,71 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 6,67 (s : 1H) ; 7,30 (dd, J =
 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,49 (mt : 1H) ; 7,712 (s large :
 10 1H) ; de 12,5 à 13,5 (mf étalé : 2H).

Exemple 28 : composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

	Produit de l'exemple 1	0,2 g
15	Excipient pour un comprimé terminé à	1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Partie biologique

Test in vitro

20 Evaluation de l'effet inhibiteur des composés sur KDR :

I) activité biochimique :

L'effet inhibiteur des composés est déterminé dans un test de phosphorylation de substrat par l'enzyme KDR in vitro par la technique du flasplate (plaque 96 puits,
 25 NEN).

Le domaine cytoplasmique de l'enzyme KDR humaine est clonée sous forme de fusion GST dans le vecteur d'expression baculovirus pFastBac. La protéine est

exprimée dans les cellules SF21 et purifiée à environ 60% d'homogénéité.

L'activité kinase de KDR est mesurée dans 20 mM MOPS, 10 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1mM DTT, 2.5 mM EGTA, 10 mM 5
□glycerophosphate, pH 7.2 en présence de 10 mM MgCl₂, 100 μM Na₃VO₄, 1 mM NaF. 10 μl du composé sont ajoutés à 70μl de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme KDR à 4°C. La réaction est lancée en ajoutant 20 μl de solution contenant 2 μg de substrat (fragment SH2-SH3 de la PLC□
10 exprimée sous forme de protéine de fusion GST), 2 μCi □³³P[ATP] et 2 μM ATP froid. Après 1h d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 μl) de 200 mM EDTA. Le tampon d'incubation est retiré, et les puits sont lavés trois fois avec 300 μl de
15 PBS. La radioactivité est mesurée dans chaque puit en utilisant un instrument Top Count NXT (Packard).

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

20 Un contrôle d'activité est mesuré dans des puits en quadruplate contenant tous les réactifs (□³³P-[ATP], KDR et le substrat PLC□) et en l'absence de composé.

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

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

Les IC₅₀ des composés sont calculées après traçage des courbes de dose-réponse. La IC₅₀ correspond à la
30 concentration du composé qui induit 50% d'inhibition de l'activité kinase.

II) Activité cellulaire sur cellule endothéliale

1) Inhibition de la prolifération VEGF-dépendante des HDMEC

L'activité anti-KDR des molécules est évaluée par
5 incorporation de [14C]-thymidine dans les HDMEC (Human
Dermal Microvascular Endothelial Cell) en réponse au
VEGF.

HDMEC (Promocell, passage 5 à 7) sontensemencées dans
100 µl à 5000 cellules par puits dans des plaques 96
10 puits Cytostar (Amersham) précotées avec du facteur
d'attachement (AF, Cascad Biologics) à 37°C, 5% CO₂, au
jour 1. Au jour 2, le milieu complet (milieu basal
supplémenté avec 5% FCS et un mélange de facteurs de
croissance) est remplacé par du milieu minimum (milieu
15 basal supplémenté avec 5% de FCS) et les cellules sont
incubées pendant 24 heures. Au jour 3, le milieu est
remplacé par 200 µl de milieu neuf supplémenté ou non
avec 100 ng/ml VEGF (R&D System) et contenant ou non le
composé de l'invention et 0.1 µCi [14C]-thymidine. Les
20 cellules sont incubées à 37°C sous 5% CO₂ pendant
4 jours. L'incorporation de [14C]-thymidine est ensuite
quantifiée en comptant la radioactivité. Les essais sont
réalisés dans 3 puits. La concentration finale de DMSO
dans l'essai est de 0.1%. Le % d'inhibition est calculé
25 ainsi :
$$\frac{[\text{cpm}(+\text{VEGF}) - \text{cpm} (+\text{VEGF} + \text{cpd}) / \text{cpm}(+\text{VEGF}) - \text{cpm} (\text{BM}5\%\text{FCS})] \times 100}{\text{cpm}(+\text{VEGF}) - \text{cpm} (\text{BM}5\%\text{FCS})}$$

2) Inhibition de la production du TF (Tissue factor) par les cellules endothéliales en réponse au VEGF

Les cellules endothéliales sontensemencées à 20000
30 cellules par puit dans une plaque 96 puits précoatée avec
du facteur d'attachement. Après 8 heures de culture, le

milieu est changé et les cellules sont préincubées avec les composés (0.1% DMSO final) dans du milieu basal pendant 16 heures. La synthèse du TF (Tissue factor) est induite par addition du VEGF (100 ng/ml final). Après
5 6 heures d'incubation, les cellules sont rincées et lysées. Le tissue factor est ensuite détecté à l'aide du test ELISA Imubind.

3) Effet des molécules sur la croissance VEGF-indépendante des HDMEC

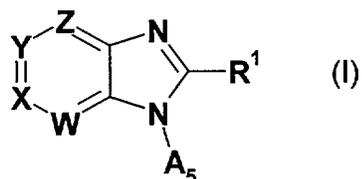
10 Les HDMEC (5000 cellules par puit) sontensemées dans du milieu complet dans des plaques 96 puits Cytostar (Amersham) précoatées avec du facteur d'attachement (AF, Cascad Biologics) à 37°C, 5% CO₂, au jour 1. Le milieu complet est ensuite enlevé et les cellules sont incubées
15 dans 200 µl de milieu complet contenant les molécules de l'invention et la [14C]-thymidine (0.1 µCi). L'incorporation de la [14C]-thymidine est mesurée en utilisant un compteur Wallac après 3 jours d'incubation. Le % d'inhibition est calculé ainsi : [cpm(CM) - cpm (CM
20 + cpd) / cpm(CM)]x100.

Le tableau ci-après donne les résultats obtenus par les tests ci-dessus pour des produits indiqués en exemples dans la présente demande.

Exemple N°	IC50 (μM) sur inhibition de la phosphorylation de PLCγ par KDR	% d'inhibition de la phosphorylation de PLCγ par KDR (produit testé à une concentration de 10μM)
14	1,2	
15	0,8	
16	2	
20	3,4	
21	-	35
1	0,47	
2	0,45	
3	-	91,8
4	0,45	
5	-	91,9
6	0,33	
7	0,72	
8	0,67	
9	0,35	
10	0,34	
11	0,26	
12	0,16	
13	0,61	
18	-	91,2
23	2	

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :



5

dans laquelle :

X représente C-R2 et W, Y and Z identiques ou différents
représentent CH ou CR3;

10 R1 représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les
radicaux pyrazolyle, triazolyle, imidazolyle, indolyle,
indazolyle, thienopyrazolyle, tétrahydroindazolyle,
tétrahydrocyclopentapyrazolyle, dihydrofuropyrazolyle,
oxodihydropyridazinyle, tétrahydropyrrolopyrazolyle,
15 oxotétrahydropyrrolopyrazolyle,
tétrahydropyranopyrazolyle, tetahydropyridinopyrazolyle,
ou oxodihydropyridinopyrazolyle, tous ces radicaux étant
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
X1, X2 ou X3 choisis parmi H, halogène, haloalkyle, OH,
20 R4, NO2, CN, S(O)nR4, OR4, NY1Y2, COR4, -C(=O)NY1Y2,
-C(=O)OR4, -C(=O)OH, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4,
-N(R6)C(=O)NY1Y2, -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2,
-OC(=O)NY1Y2, -OS(O)nR4, -OC(=O)R4 et thiényle
éventuellement substitué,

25 R2 et R3 sont tels que:

soit R2 et R3, identiques ou différents, représentent H,
R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2, CN, OR4, COR4,
S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -NY1Y2,

-N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2,
 -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2 et
 -OC(=O)R4

soit R2 représente H, R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2,
 5 CN, OR4, COR4, S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH,
 -NY1Y2, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2,
 -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2 et
 -OC(=O)R4

et R3 représente alkyle, haloalkyle, halogène et OR6

10 soit R2 et R3 forment ensemble un cycle carboné
 renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs
 hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O,
 N et S,

R4 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle,
 15 hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle,
 hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant
 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
 choisis parmi aryle, OH, OR5, C(=O)NY3Y4, NY3Y4 et
 C(=O)OR6,

20 R5 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle,
 hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle,
 cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et
 hétérocycloalkylalkyle.

R6 représente H et alkyl C1-C4,

25 n représente un entier de 0 à 2

Y1 et Y2 sont tels que: soit Y1 et Y2 identiques ou
 différents représentent H, alkyle, alkényle, cycloalkyle,
 aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle tous ces
 radicaux étant éventuellement substitués par un ou

plusieurs radicaux choisis parmi hydroxyle, $-C(=O)-NY_3Y_4$,
 $-C(=O)OR_6$ et NY_3Y_4 ,

soit Y_1 et Y_2 forment ensemble avec l'atome d'azote
 auxquels ils sont liés un radical cyclique aminé,

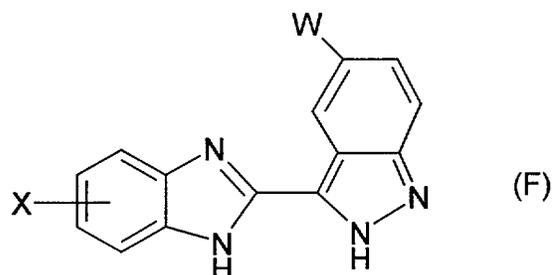
5 Y_3 et Y_4 sont tels que: soit Y_3 et Y_4 identiques ou
 différent représentent hydrogène, alkényle, alkyle,
 aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle or
 hétéroarylalkyle soit Y_3 et Y_4 forment ensemble avec
 l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical
 10 cyclique aminé,

A_5 représente H ou alkyl,

étant entendu que lorsque R_1 représente un radical
 indazolyle

pour donner les produits de formule (I) suivants :

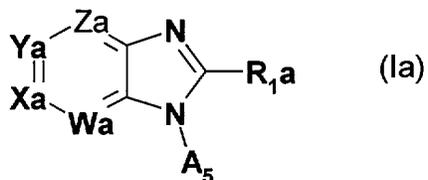
15



avec X représentant H, R_2 ou R_3 tels que définis
 ci-dessus, alors W représente forcément H ou alkyle non
 20 substitué

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les
 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
 diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les
 acides minéraux et organiques ou avec les bases
 25 minérales.

2) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ia) :



5

dans laquelle :

Xa représente C-R2a et Wa, Ya and Za identiques ou différents représentent CH ou CR3a ;

R1a représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les radicaux pyrazolyle, triazolyle ou indazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux X1a, X2a ou X3a choisis parmi H, halogène, OH, R4a, OR4a, NY1aY2a, S(O)nR4, -C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -N(R6)C(=O)R4a, -N(R6)SO2R4a, 10 -N(R6)C(=O)NY1aY2a, -N(R6)C(=O)OR4a, -OC(=O)NY1aY2a et -OC(=O)R4a, -OS(O)nR4 et thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,

R2a et R3a sont tels que:

soit R2a et R3a, identiques ou différents, représentent 20 H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6

soit R2a représente H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6

25 soit R2a et R3a forment ensemble un cycle -O-CH2-O ou -O-CH2-CH2-O-,

R4a représente alkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces

radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi aryle, OH, OR5a, C(=O)NY3aY4a, NY3aY4a et C(=O)OR6,

R5a représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, 5 hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkylalkyle.

R6 représente H et alkyl C1-C4,

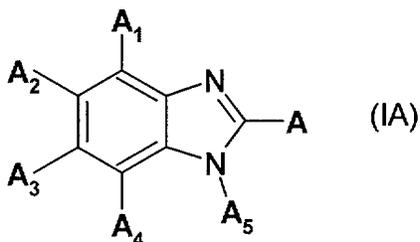
n représente un entier de 0 à 2

10 Y1a et Y2a sont tels que: soit Y1a et Y2a identiques ou différent représentent H, alkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi hydroxyle, -C(=O)-NY3Y4, -C(=O)OR6 et NY3Y4, soit Y1 et 15 Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique aminé,

Y3a et Y4a sont tels que: soit Y3a et Y4a identiques ou différent représentent hydrogène, alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle or hétéroarylalkyle 20 soit Y3a et Y4a forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique aminé,

A5 représente H ou alkyl, lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et 25 diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

3) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (IA) :



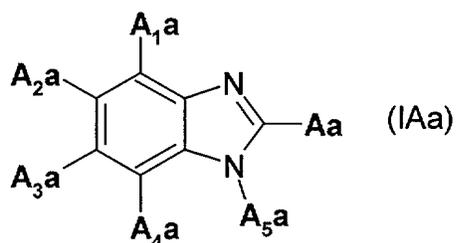
dans laquelle A représente un radical hétérocyclique saturé soit monocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons
 5 soit bicyclique renfermant au plus 10 chaînons, ces chaînons étant tels que dont deux au moins
 représentent un atome d'azote et les autres identiques ou différents représentent un chaînon carboné ou un
 chaînon hétérocyclique choisi entre O, N et S, cet hétérocycle A étant éventuellement substitué par un ou
 10 plusieurs radicaux XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, alcoxy,
 alkylthio ou thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,

15 A1, A2, A3 et A4 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les
 radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifié
 par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6A7

20 tel que soit A6 et A7 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux
 alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle et hétéroarylalkyle, soit A6 et A7 forment
 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un

25 radical cyclique renfermant 5 ou 6 chaînons,

- étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1, A2, A3 et A4 peuvent former avec le radical benzimidazole auxquels ils sont attachés un cycle carboné renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs
- 5 hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S,
- A5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- tous les radicaux phényle, phénoxy, cycloalkyle et
- 10 hétéroarylalkyle ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino,
- 15 phénylalkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, dioxol,
- tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- 20 lesdits produits de formule (IA) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IA).
- 25 4) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (IAa) :



dans laquelle Aa représente un radical pyrazolyyle,
 triazolyle ou indazolyle, cet hétérocycle Aa étant
 5 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux
 XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les atomes d'halogène,
 les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio ou thiényle
 éventuellement substitué par un radical alkyle,

10 A1a, A2a, A3a et A4a identiques ou différents sont
 choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes
 d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy,
 nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre,
 salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié
 par un radical NA6aA7a tel que soit A6a et A7a

15 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome
 d'hydrogène, les radicaux alkyle, phényle,
 phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle,
 furylalkyle, thiénylalkyl et pyridylalkyle, soit A6a
 et A7a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel

20 ils sont liés un radical pyrrolidinyle,
 pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, morpholino
 ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second
 atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-
 mêmes éventuellement substitués

25 étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1a,
 A2a, A3a et A4a peuvent former avec le radical

benzimidazole auxquels ils sont attachés un cycle carboné de 5 à 6 chaînons renfermant un ou deux atomes d'oxygène éventuellement substitué,

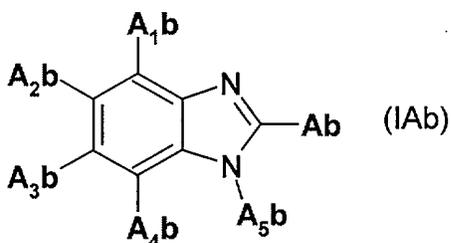
5 A5a représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

les radicaux phényle et phénoxy ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, 10 alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, dioxol,

tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio 15 ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (IAa) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales 20 et organiques desdits produits de formule (IAa).

5) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (IAb) :



dans laquelle Ab représente un radical pyrazolyle ou indazolyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, alcoxy et thiényle, 5

A1b, A2b, A3b et A4b identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, 10

salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6bA7b tel que soit A6 et A7 identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, furylalkyle, soit A6b 15

et A7b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle, étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1b, 20

A2b, A3b et A4b peuvent former avec le radical benzimidazole auxquels ils sont attachés un radical 4,5-éthylène dioxybenzimidazole ou un radical 4,5-méthylène dioxybenzimidazole éventuellement substitués,

25

R5a représente un atome d'hydrogène, les radicaux phényle et phénoxy ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, 30

dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié,

tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio
ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au
plus 4 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les
5 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les
acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales
et organiques desdits produits de formule (IAb)).

6) Produits de formule (I) telle que définie aux
10 revendications 1 à 5, répondant aux formules suivantes :

- la benzamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
benzoimidazole-5-carboxylique.
- 15 - la N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
20 benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
benzoimidazole-5-carboxylique
- 25 - le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-
indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-
1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
30 benzoimidazole-5-carboxylique

- le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 5 - le N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- l'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- 10 - le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylique
- le 5-bromo 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole
- l'acide 2-(5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique
- 15 - le 5,6-diméthyl-2-(5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- le 5,6-diméthyl-2-(5-thiophèn-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- 20 - le 2-(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole
- 25 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole
- 30 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole

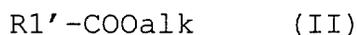
- 7) Produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 5, répondant aux formules suivantes :
- la benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
 - 5 - la N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique.
 - la N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
 - la N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
10 benzoimidazole-5-carboxylique
 - la N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
 - la N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
 - 15 - la N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
 - le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
 - la N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-
20 1H-benzoimidazole-5-carboxylique
 - le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
 - le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
 - 25 - la N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
 - la N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
 - le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
 - 30 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole

- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole
- 5 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole

8) Procédé de préparation des produits de formule (I),
 10 telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (D) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée à la revendication 1 pour R1, dans laquelle les éventuelles
 15 fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,
 à une réaction d'estérification pour obtenir un ester d'acide de formule (II)



20 dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus et alk représente un radical alkyle,
 à une réaction de réduction pour donner l'alcool de formule (III) :

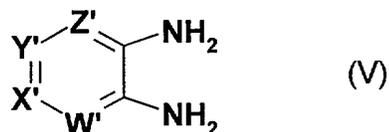


25 dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus, que l'on oxyde en aldéhyde de formule (IV) :

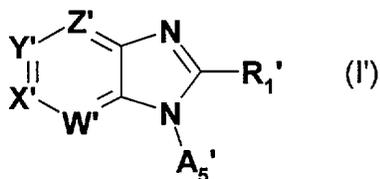


dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,

produits de formule (D) ou produits de formule (IV) tels que définis ci-dessus que l'on fait réagir avec une diamine de formule (V) :



- 5 dans laquelle W', X', Y' et Z' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour W, X, Y et Z, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,
- 10 pour obtenir un produit de formule (I') :



- dans laquelle A5' a la signification indiquée à la revendication 1 pour A5 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et R1', W', X', Y' et Z' ont les significations indiquées ci-dessus,
- 15

produits de formules (I') qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et

20 si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,

- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- 5 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- 10 g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
- i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs
15 que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en
20 produits dédoublés,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

9) Procédé de préparation des produits de formule (I)
25 telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (IA) caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (D) :



dans laquelle A' a la signification indiquée à la
30 revendication 1 pour A, dans laquelle les éventuelles

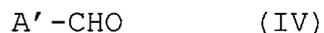
fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,
à une réaction d'estérification pour obtenir un ester d'acide de formule (II)



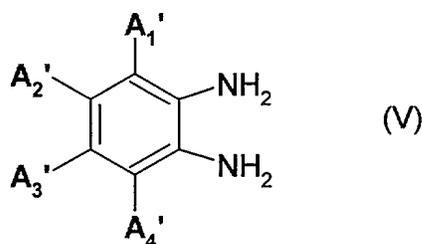
dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus et alk représente un radical alkyle,
à une réaction de réduction pour donner l'alcool de formule (III) :



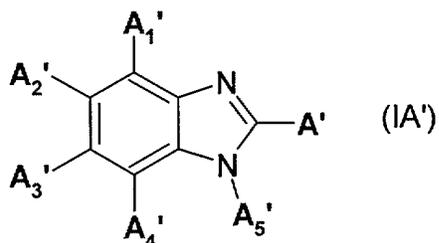
dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus, que l'on oxyde en aldéhyde de formule (IV) :



dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus,
15 produits de formule (D) ou produits de formule (IV) tels que définis ci-dessus que l'on fait réagir avec une diamine de formule (V):



dans laquelle A1', A2', A3' et A4' ont les significations
20 indiquées à la revendication 1 respectivement pour A1, A2, A3 et A4, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,
pour obtenir un produit de formule (IA') :



dans laquelle A₅' a la signification indiquée à la
 revendication 1 pour A₅ dans laquelle les éventuelles
 fonctions réactives sont éventuellement protégées par des
 5 groupements protecteurs, et A₁', A₂', A₃' et A₄' ont les
 significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (IA') qui peuvent être des produits
 de formule (IA) et que, pour obtenir des ou d'autres pro-
 duits de formule (IA), l'on peut soumettre, si désiré et
 10 si nécessaire, dans un ordre quelconque à l'une ou plu-
 sieurs des réactions de transformations choisis parmi les
 réactions a) à k) définies à la revendication 8,
 lesdits produits de formule (IA) ainsi obtenus étant sous
 toutes les formes isomères possibles racémiques,
 15 énantiomères et diastéréoisomères.

10) A titre de médicaments, les produits de formule (I)
 telle que définie à l'une quelconque des revendications 1
 à 5 ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-
 raux et organiques ou avec les bases minérales et organi-
 20 ques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de
 formule (I).

11) A titre de médicaments, les produits de formule (I)
 telle que définie à l'une quelconque des revendications 6
 et 7, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-
 25 raux et organiques ou avec les bases minérales et organi-

ques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

12) Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) 5 tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou une prodrogue de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.

13) Utilisation des produits de formule (I) tel que 10 défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7 ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition de l'activité d'une protéine kinase.

14) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que 15 défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine kinase.

15) Utilisation selon la revendication 13 dans laquelle 20 la protéine kinase est une protéine tyrosine kinase.

16) Utilisation telle que définie à la revendication 13 dans laquelle la protéine kinase est choisie dans le groupe suivant : FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PDGFR, tie2 et VEGFR.

17) Utilisation telle que définie à la revendication 13 25 dans laquelle la protéine kinase est KDR.

- 18) Utilisation telle que définie à la revendication 13 dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire.
- 19) Utilisation telle que définie à la revendication 13
5 dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.
- 20) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe
10 suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules mésangiales, désordres métaboliques, allergies, asthmes, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathie, psoriasis, arthrite
15 rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.
- 21) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à
20 la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules mésangiales, rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence
25 musculaire et cancers.
- 22) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies liées à une angiogénèse non
30 contrôlée.

- 23) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies en oncologie.
- 5 24) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.
- 10 25) Utilisation selon la revendication 23 destinée au traitement de tumeurs solides.
- 26) Utilisation selon la revendication 24 ou 25 destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.
- 15 27) Utilisation selon la revendication 24 ou 25 destinée au traitement de cancers du sein, de l'estomac, des ovaires, du colon, du poumon, du cerveau, du larynx, du système lymphatique, du tractus génito-urinaire incluant vessie et prostate, de cancers des os et du pancréas
- 20 28) Utilisation selon la revendication 24 ou 25 destinée au traitement de cancers du sein, du colon ou du poumon.
- 29) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 7, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.
- 25 30) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 7, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en en association.

31) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 comme inhibiteurs de kinases.

32) Produits de formule (I) tels que définis à l'une
5 quelconque des revendications 1 à 7 comme inhibiteurs de KDR.

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 01 53268 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 26 juillet 2001 (2001-07-26) * le document en entier * ---	1-32	C07D403/04 C07D405/14 C07D409/14 C07D491/052
X	WO 01 02369 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 11 janvier 2001 (2001-01-11) * le document en entier * ---	1-32	A61K31/418 A61K31/537 A61K31/496 A61P25/00
X	WO 01 00610 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 4 janvier 2001 (2001-01-04) * le document en entier * ---	1-32	A61P3/10 A61P35/00 A61P9/10 A61P17/06
X	EP 1 006 114 A (GRELAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 7 juin 2000 (2000-06-07) * le document en entier * ---	1-5, 8-12,31, 32	
X	DE 22 63 878 A (CIBA-GEIGY AG) 5 juillet 1973 (1973-07-05) * le document en entier, en particulier composés 19-26 * ---	1-5,8,9	
X	DE 21 30 030 A (BAYER AG) 21 décembre 1972 (1972-12-21) * le document en entier * ---	1-5, 8-12,31, 32	C07D A61K A61P
X	DE 21 30 029 A (BAYER AG) 21 décembre 1972 (1972-12-21) * le document en entier * ---	1-5,8,9	
	-/--		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 juillet 2002		Allard, M	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C39)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	SINGH S P ET AL: "Formation and dehydration of a series of 5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydropyrazoles" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, vol. 94, no. 2, 5 avril 1999 (1999-04-05), pages 199-203, XP004163162 * le document en entier * ---	1-5,8,9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
X	SOOS T ET AL: "Novel thermal rearrangement of fused diaryl-v-triazolium salts to neutral indazole derivatives. Fused azolium salts. 16" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 62, no. 4, février 1997 (1997-02), pages 1136-1138, XP002204296 * le document en entier * ---	1-5,8,9	
X	HUBERT A J ET AL: "Thermolyse von v-Triazolyl-Derivaten" CHEMISCHE BERICHTE, vol. 103, no. 12, 7 décembre 1970 (1970-12-07), pages 3811-3816, XP002204297 * le document en entier * ---	1-5,8,9	
X	JOSHI K C ET AL: "Investigation of the reactions of 2-hydrazino-benzimidazoles with beta-diketones: synthesis of 2-(3,5-disubstituted-1H-pyrazol-1-yl) benzimidazoles" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 25, no. 6, 1988, pages 1641-1643, XP002204298 * le document en entier * ---	1-5,8,9	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 juillet 2002		Allard, M	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <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>			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	TAGAKI K ET AL: "Synthesis of pyrimidino'4,5-b! '1,5!benzodiazepin-2-ones and pyrimidino'1,6-a!benzimidazol-1-ones from 4-ethoxycarbonylamino-1H-1,5-benzodiazepine-3-carbonitrile via 4-(2-aminoanilino)pyrimidin-2(1H)-one-5-carbonitriles" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 23, no. 5, 1986, pages 1443-1449, XP002204299 * le document en entier * ---	1-5,8,9	
X	SENGA K ET AL: "Synthesis of pyrazolo'1',5':1,2!-1,3,5-triazino'5,6-a!benzimidazoles" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 12, no. 5, octobre 1975 (1975-10), pages 899-901, XP002204300 * le document en entier * ---	1-5,8,9	
X	FINAR I L ET AL: "The preparation and some reactions of 4-formyl-1-phenyl-pyrazoles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1961, pages 2733-2738, XP002204301 * le document en entier * ---	1-5,8,9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
X	DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1995:505008 XP002204302 RN 109073-55-4 & J. INDIAN CHEM. SOC., vol. 70, no. 11-12, 1993, pages 1035-1042, --- -/--	1-5,8,9	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 juillet 2002		Allard, M	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 12.98 (P04C35)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	<p>DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1975:97992 XP002204303 RN 55548-52-3 & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN., no. 12, 1974, pages 1690-1694, ---</p>	1-5,8,9	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</p>
X	<p>DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1994:605262 XP002204304 rn 157946-31-1, 157946-32-2, 157946-33-3, 157946-34-4, 157046-35-5 & J. CHEM. RES., SYNOP., no. 7, 1994, pages 286-287, ---</p>	1-5,8,9	
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002204305 Beilstein Registry Number 1115622 & KHIM. FARM. ZH., vol. 7, no. 6, 1973, page 18 ---</p>	1-5,8,9	
X	<p>ESSASSI E M ET AL: "Synthèse et hétérocyclisation des (pyrazolyl-3(5))-2-benzimidazoles en catalyse de transfert de phase" BULLETIN DES SOCIÉTÉS CHIMIQUES BELGES, vol. 96, no. 1, 1987, pages 63-67, XP008005414 * le document en entier * -----</p>	1-5,8,9	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 juillet 2002		Allard, M	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <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>			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**FA 610691
FR 0113867

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait
l'objet de recherches complètes:
6, 7

Revendications ayant fait
l'objet de recherches incomplètes:
1-5, 8-32

Raison:

La phase initiale de la recherche a mis en évidence un très grand nombre de documents pertinents quant à la question de la nouveauté. Tant de documents ont été trouvés qu'il est impossible de déterminer quelles parties des revendications 1-5, et en conséquence 8-32, peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée.

Pour ces raisons, il s'avère impossible d'exécuter une recherche significative et de délivrer un rapport de recherche complet sur toute l'étendue des revendications susmentionnées. La recherche et le rapport de recherche pour ces revendications ne peuvent être considérés comme complets que pour les composés des revendications 6 et 7.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0113867 FA 610691**

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 02-07-2002
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0153268	A	26-07-2001	AU	2953901 A	31-07-2001
			WO	0153268 A2	26-07-2001
WO 0102369	A	11-01-2001	AU	5785200 A	22-01-2001
			BR	0012352 A	14-05-2002
			NO	20015797 A	01-03-2002
			WO	0102369 A2	11-01-2001
WO 0100610	A	04-01-2001	DE	19928424 A1	28-12-2000
			DE	10006297 A1	16-08-2001
			AU	5404200 A	31-01-2001
			BR	0012450 A	02-04-2002
			CZ	20014526 A3	13-03-2002
			WO	0100610 A1	04-01-2001
			EP	1194425 A1	10-04-2002
			NO	20016154 A	19-02-2002
			US	6358978 B1	19-03-2002
			EP 1006114	A	07-06-2000
US	6136831 A	24-10-2000			
WO	9846594 A1	22-10-1998			
DE 2263878	A	05-07-1973	BE	793501 A1	29-06-1973
			DD	104792 A5	20-03-1974
			DE	2263878 A1	05-07-1973
			FR	2167171 A5	17-08-1973
			IT	973097 B	10-06-1974
			JP	48076874 A	16-10-1973
			NL	7217672 A	03-07-1973
DE 2130030	A	21-12-1972	DE	2130030 A1	21-12-1972
			BE	784933 A1	15-12-1972
			CA	978855 A1	02-12-1975
			CH	532896 A	31-01-1973
			FR	2142062 A1	26-01-1973
			GB	1334348 A	17-10-1973
			IL	39694 A	25-04-1975
			IT	961228 B	10-12-1973
			JP	53031218 B	01-09-1978
			NL	7208204 A	20-12-1972
			OA	4109 A	15-11-1979
			SE	381552 B	15-12-1975
			US	3839575 A	01-10-1974
			ZA	7204180 A	28-03-1973
			DE 2130029	A	21-12-1972