



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

05-19489

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "Nuevos derivados de aminoindazol utilizados como medicamentos y composiciones farmacéuticas que los contienen".

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/416 // A61P25/28

71. SOLICITANTE Aventis Pharma S.A.

DOMICILIO Antony, Francia

74. APODERADO Gustavo Hollmann Restrepo

22. BOGOTA, D.C., 2 de marzo de 2005

(SS)

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

05-04-2005

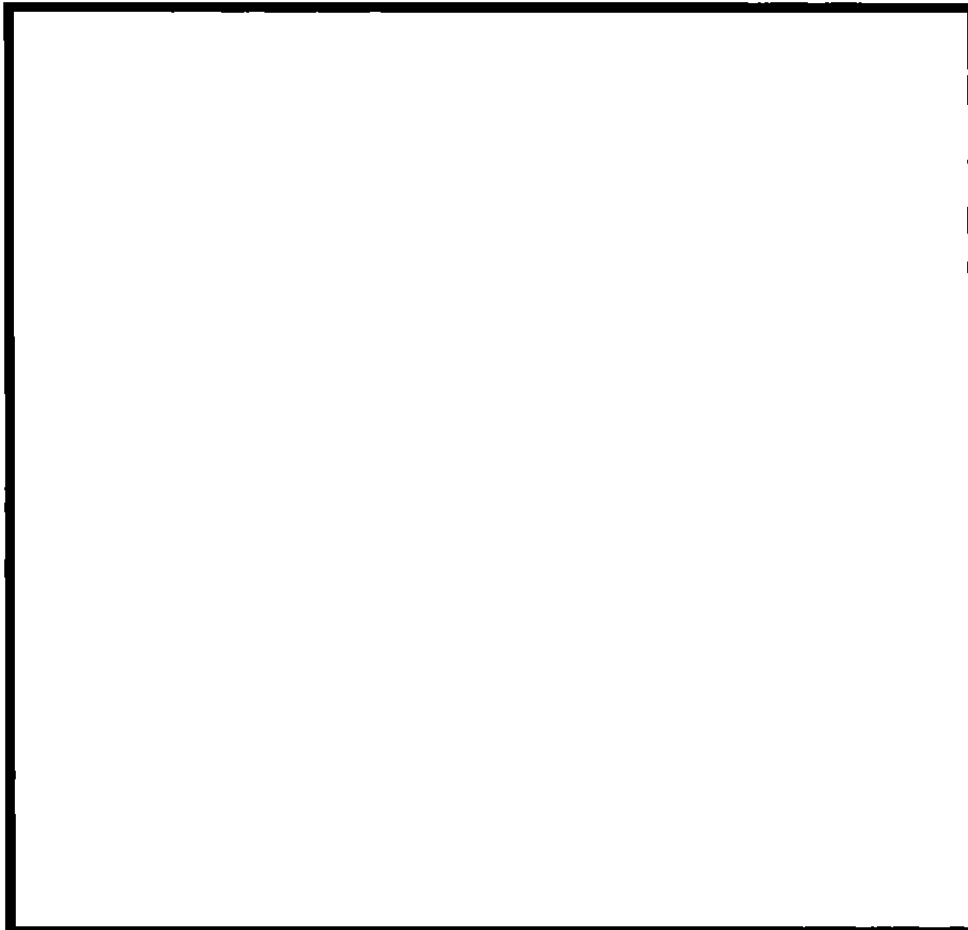
① SOLICITUD DE ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo I ☒ Capítulo II			
SOLICITANTE (71)	Nombre AVENTIS PHARMA S.A. Dirección 20 Avenue Raymond Aron F-92160 Antony, Francia Nacionalidad o Domicilio Antony, Francia Lugar de Constitución Francia Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____	IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero _____	
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO Dirección Cra 11ª No 94-76 - Of 308 Teléfono 6161948 Fax 6163976 E-mail _____	IDENTIFICACION CC ☒ NIT ☐ CE ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2 878 023 TP 5903	
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre LESUISSE Dominique Dirección 11 rue des Fédérés, Nacionalidad o Domicilio F-93100 Montreuil, Francia		
PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/FR2003/002633</u> Fecha <u>Septiembre 3 de 2003</u> Publicación Internacional No <u>NO 2004/022544 A1</u> Fecha <u>Marzo 18 de 2004</u>			
⑤ Título (54) <u>NUEVOS DERIVADOS DE AMINOINDAZOL UTILIZADOS COMO MEDICAMENTOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN.</u>			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07D 231/56 A61K31/416 ; A61P25/28</u>			
⑧ PRIORIDAD SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen <u>Francia</u> <u>Estados Unidos</u> _____ _____	(32) Fecha <u>Septiembre 5, 2002</u> <u>Octubre 22, 2002</u> _____ _____	(31) Numero de Solicitud <u>02/10962</u> <u>60/419,965</u> _____ _____
⑨ Comprobante de pago No <u>05 - 14.615</u> Fecha <u>Febrero 24, 2005</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página			

Ver Folio 2

ANEXOS

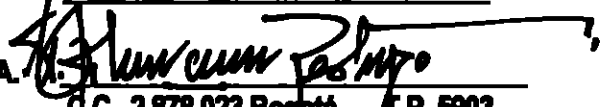
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros **Reporte de Búsqueda Internacional.**

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: 

C C 2.878.023 Bogotá / P 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
DUTRUC-ROSSET Gilles	21 Avenue du Docteur Arnold Netter,	F-75012 Paris, Francia
HALLEY Franck	26 rue de la Borne du Diable,	F-92310 Sevres, Francia
BABIN Didier	22 rue de la Grenouillette,	F-78180 Montigny, Francia
ROONEY Thomas	2 Place du Champ des Cordes,	F-91400 Orsay, Francia

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad

Certificado de Utilidad – Certificado de Adición

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 85819489 00000000 Folios 178
Fecha (MM) 2005-02-02 16:36:44
Tramite 011 PCT-PATENT 319 CASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 05 - 14 615
FECHA FEBRERO 24 DE 2005

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
GUSTAVO KOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-	37884311	23/02/2005	2,915,000 00

CONCEPTO

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443,000 00
		TOTAL	\$ 443,000 00

SDN: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Ref 56732

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

**G HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned, acting on behalf of and representing of Aventis Pharma S.A. domiciled in avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY FRANCIA hereby appoint(s) GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO and/or LUIS PATIÑO LEYVA, domiciled in Bogota D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name, 2) To prepare apply for, obtain, execute and register contracts licenses, authorizations and registrations of any kind, 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as action dealing with commercial ensigns and names, oppositions against trademark registrations, caducity and nullity actions, recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements, actions dealing with unfair competition, criminal actions, actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters, the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations oppositions cancellations, appeals and claims to pay taxes quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities, to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys

Signed in Antony on this 26th day of May of 2003

**François DAVID
FONDE DE POUVOIR**

Aventis Pharma S.A.
Société Anonyme à Direction
et Conseil de Surveillance
au Capital de 420 541 045 Francs
20, avenue Raymond Aron
F - 92160 Antony
R.C.S. Nanterre B 304 403 204

**G HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

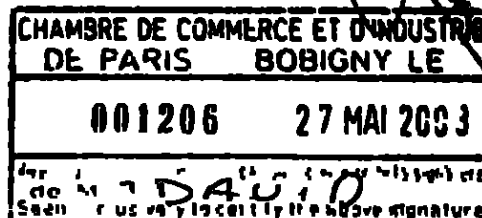
Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o LUIS PATIÑO LEYVA, con domicilio en Bogota D.C., Republica de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prorrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases, 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales, acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles, acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual, al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) valido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales

Firmado en el de



POUR LE PRÉSIDENT DE LA CHAMBRE
DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS

Frédéric MOROT

APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1 = République Française

Le présent acte public

2 = a été signé par *Ch. ...*

3 = en sa qualité de *...*

4 = est revêtu du sceau de *...*

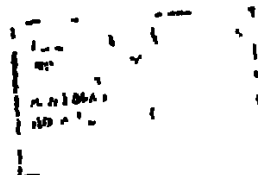
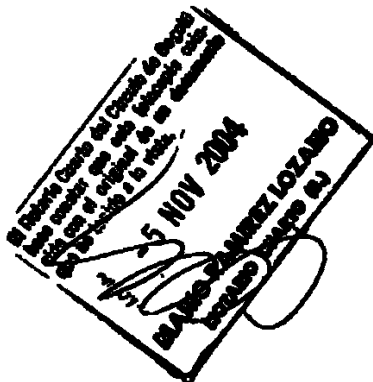
ATTESTE

5 = à Paris le *27* *Janv.* *2004*

7. — Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

N° *6.609*

Le *...* *...*



CERTIFICATION
COMPANIES

The undersigned _____ certifies that the preceding signature(s) reading _____ is (are) authentic, that the signer(s) at present fill(s) the position of _____, that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ in accordance with the Laws of _____

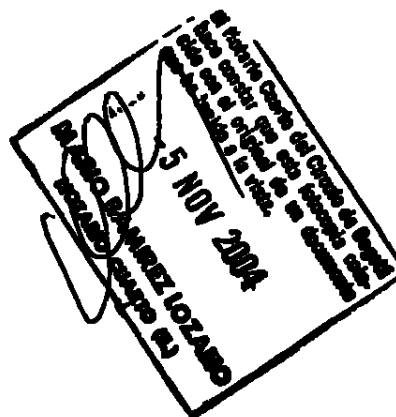
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in _____ on this _____ day of _____ of _____

CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) autentica(s), que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____, que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y esta organizada en _____ conforme a las Leyes de _____ Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____



SELLO DE CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE PARIS

001206

MAYO 27 DE 2003

**CERTIFICANDO QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE ES CORRECTA Y
VERDADERA**

**POR EL PRESIDENTE DE LA CÁMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DE
PARIS FIRMA (ILEGIBLE)**

FEDERIC MOROT

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1 REPUBLICA FRANCESA

LA PRESENTE ACTA PUBLICA

2 HA SIDO FIRMADA POR (ILEGIBLE)

3 ACTUANDO EN SU CALIDAD DE (ILEGIBLE)

4 SELLO DE (ILEGIBLE)

MINISTRE DE JUSTICE
L
4 b 3 0 b 1
CIVIL-PA / PRELEVE
NOT. 101 / 1000
LASTU-3 / 1000 / 1000

CERTIFICA

5 EN PARIS

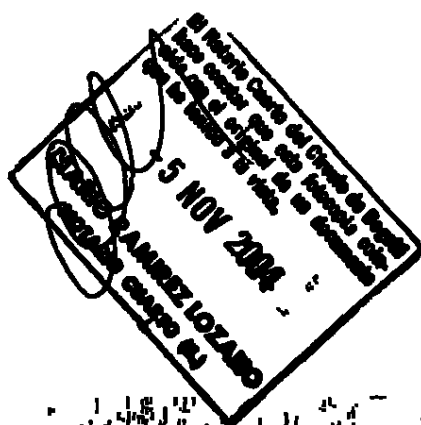
EL 2 DE JUNIO DE 2003

7 POR EL PROCURADOR GENERAL ANTE LA CORTE DE APELACIONES

8 BAJO EL NUMERO 48091

FIRMADO, ILEGIBLE

PROSE / SUITE
PER. 101 / 1000 / 1000
LUI-14 / 1000 / 1000
LUI-14 / 1000 / 1000



Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLES FRANCIS ESPANOL
2004 / 1000 / 1000

TRADUCCION OFICIAL NO 203711 de un documento escrito en FRANCES, el cual para su identificación se sella con el sello de MARIA EUGENIA SANINT, Traductora Oficial segun Resolución No 4118 del Ministerio de Justicia de Colombia

Camara de Comercio de NANTERRE
4, Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

Extracto Kbis

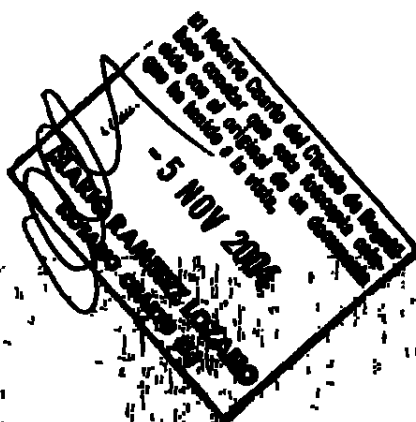
MATRICULA EN EL REGISTRO MERCANTIL Y DE SOCIEDADES
Extracto al 31 de marzo de 2003

IDENTIFICACION

Razón Social	AVENTIS PHARMA S A
Numero de Identificación	304 463 284 R C S NANTERRE
Numero de trámite	1982 B 00155
Fecha de matricula	26 de enero de 1982

INFORMACION RELATIVA A LA PERSONA JURIDICA

<i>Forma jurídica</i>	sociedad anónima con junta directiva y consejo de vigilancia
<i>Con capital de</i>	899 602 128,48 Euros
<i>Dirección de la sede</i>	20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
<i>Duración de la sociedad</i>	Hasta el 24 DE SEPTIEMBRE, 2073
<i>Fecha de cierre de cuentas</i>	31 de diciembre
<i>Constitución-Registro de la</i>	
<i>Escritura de Constitución</i>	En la Escribanía de la Cámara de Comercio de PARIS, 28 de agosto de 1974
<i>Publicación</i>	Petites affiches del 16 de agosto de 1974
<i>Transferencia de</i>	PARIS
<i>Registro de la escritura</i>	En la Escribanía de la Cámara de Comercio de NANTERRE, el 6 de enero de 1982, bajo el numero 162
<i>Publicación en la Secretaría de la nueva sede</i>	Journal Petites affiches del 20 de noviembre de 1981



MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No 4118 EL
5 DE SET - - -
del Ministerio de Justicia

ADMINISTRACION

--
Presidente de la Junta Directiva
MALABRY

Señor BRISSON GILLES
nacido el 08/01/1952 en CHATENAY
92290
de nacionalidad francesa
residente en el 11 RUE DE LA
CHRETIENNE 92330 SCEAUX

Presidente y miembro del consejo de
Vigilancia

Señor SOURSAC THIERRY
nacido el 22/04/1957 en HANNOGNE ST
MARTIN 08160
de nacionalidad francesa
residente PO BOX 669 -
RIEGELSVILLE, PA 18077 ESTADOS
UNIDOS

Vice-presidente de la junta directiva
Y director general

Señor JACQUESSON OLIVIER
nacido el 18/10/1949 en PARIS 75016
de nacionalidad francesa
residente en 104 RUE D AGUESSEAU
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

Vice-presidente y miembro del
Consejo de vigilancia

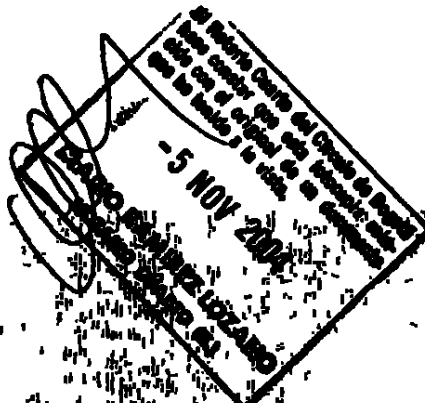
Señor DUBOIS BERNARD
nacido el 25/01/1945 en CONDE SUR L
ESCAUT 59163
de nacionalidad francesa
residente en FUCHSHOHL 119/D-60431
FRANCKFURT (ALEMANIA)

Director General - miembro de la
Junta directiva

Señor CHEVALIER ALAIN
nacido el 21/06/1953 en ARGEL
(ARGELIA)
de nacionalidad francesa
residente en 140 RUE DE VERSAILLES
78150 LE CHESNAY

Director general -miembro de la
Junta directiva

Señor EVEN DOMINIQUE
nacido el 21/07/1952 en MONTREUIL
93100



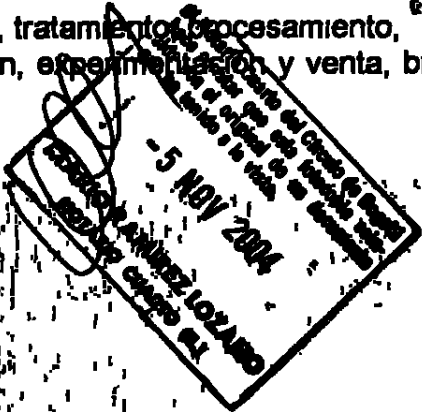
MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 473 DEL
5 DE SEP - 1952
del Ministerio de Justicia

	<i>de nacionalidad francesa</i> <i>residente en 33 RUE GABRIEL PERI</i> <i>94220 CHARENTON</i>
<i>Director general – miembro de la</i> <i>Junta directiva</i>	<i>Señor WESS GUNTHER</i> <i>nacido el 15/07/1955 en ROCKINGEN 99</i> <i>(ALEMANIA)</i> <i>de nacionalidad alemana</i> <i>residente en LANGENSELBORDER WEG</i> <i>35 53526 ELERNSEE</i>
<i>Miembro del consejo de vigilancia</i>	<i>Señor FINANCE MICHEL</i> <i>nacido el 23/09/1957 en EPINAL 88000</i> <i>De nacionalidad francesa</i> <i>residente en ROTBRONSTRASSE 21</i> <i>61440 OBERURSEL, ALEMANIA</i>
<i>Miembro del consejo de vigilancia</i>	<i>Señor PEYRE PHILIPPE</i> <i>nacido el 30/03/1951 en CARPENTRAS</i> <i>84200</i> <i>de nacionalidad francesa</i> <i>residente en 3 BD DE SAUSSAYE 92200</i> <i>NEUILLY SUR SEINE</i>
<i>Revisor fiscal titular</i>	<i>COOPERS LYGRAND AUDIT</i> <i>residentes en 32 RUE GUERSANT 75017</i> <i>PARIS</i>
<i>Revisor fiscal suplente</i>	<i>Señor NICOLAS YVES</i> <i>nacido el 21/03/1955 en LA VOULTE SUR</i> <i>RHONE 07800</i> <i>de nacionalidad francesa</i> <i>Residente en 32 RUE GUERSANT 75017</i> <i>PARIS</i>

INFORMACION SOBRE LA ACTIVIDAD COMERCIAL

<i>Origen de la sociedad</i>	<i>esta sociedad, ya constituida transfiere su sede</i> <i>del 22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS</i>
<i>Origen del establecimiento</i> <i>Comercial</i>	<i>creacion de un establecimiento comercial</i>
<i>Actividad</i>	<i>Fabricación, tratamiento, procesamiento,</i> <i>investigación, experimentación y venta, bien sea</i>

MAPIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 13 DEL
JULIO 2004
del Ministerio de Justicia



de productos químicos, en particular los destinados a la farmacia humana, veterinaria y a la alimentación animal, y empacados o no con miras a la venta al peso medicinal, bien sea de composiciones, preparaciones, objeto o artículos destinados al uso de la medicina humana y veterinaria. Las actividades relacionadas con la comercialización de especialidades farmacéuticas, a saber, en particular, farmacovigilancia, información médica y publicidad, seguimiento y retiro eventual de los lotes, así como de las operaciones de almacenamiento correspondientes

Dirección de la sede principal 20 AVENUE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Forma de comercialización negocio comercial dado en arrendo-administración a RHONE POULENC CHIMIE A PARTIR DEL 1 DE ENERO DE 1990

OBSERVACIONES

25 de noviembre de 1985, número 16718

Homologación de los estatutos (a G e Dui 27 de junio de 1985)

5 de febrero de 2001, número 63690

Fusión absorción de la sociedad Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre b 552081473) a partir del 31/12/2000

20 de julio de 2001, número 70501

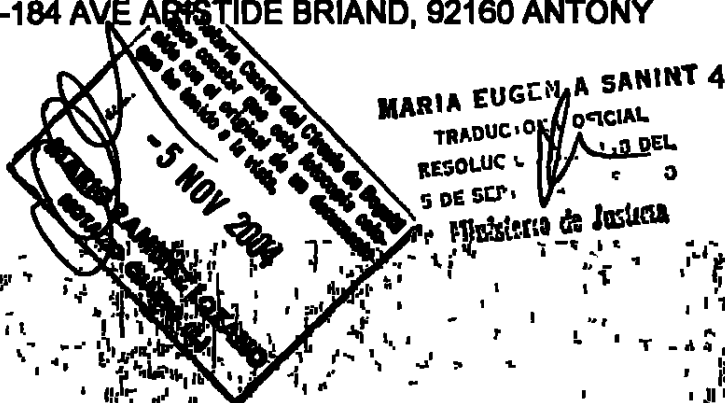
Valor exacto del capital 620 541 846,87 euros

16 de abril de 2002, número 82584

Fusión absorción de la sociedad de aplicación farmacéutica – Sedaph (334 733 235 Res Nanterre) a partir del 30 de noviembre de 2001, con vigencia retroactiva a partir del 1 de enero de 2001

ESTABLECIMIENTOS BAJO LA JURISDICCION DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Dirección 182-184 AVE ARISTIDE BRIAND, 92160 ANTONY



Actividad Investigación, experimentación, desarrollo de toda clase de productos químicos y procedimientos de fabricación o formulación en el dominio de la salud humana y animal y la alimentación animal

Inicio de la comercialización 1 de enero de 1983

Clase de comercialización comercialización directa

Dirección 101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Actividad Compra y fabricación, preparación, tratamiento y venta de toda clase de productos químicos para la industria y la farmacia

Inicio de la comercialización 1 de enero de 1987

Origen del negocio

comercial negocio comercial adquirido mediante aporte

Empresa comercializadora anterior

STE CHIMIQUE POINTET GIRARD

Numero de identificación B6520577928

Diano Journal spécial des sociétés françaises del 17 de enero de 1987

Forma de comercialización comercialización directa

Dirección 18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Actividad Estudios biológicos, fisicoquímicos y galénicos con miras a la elaboración de nuevos medicamentos – realización de pruebas de investigación terapéutica, preparación de muestras

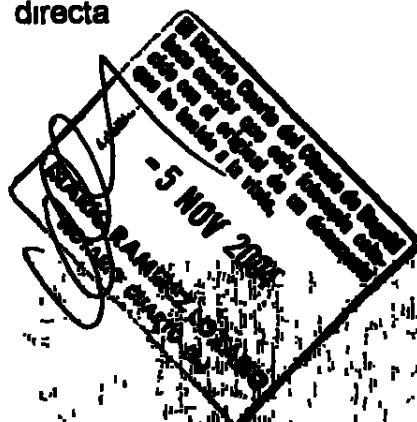
Inicio del negocio 1 de enero de 1987

Origen del establecimiento comercial establecimiento comercial por aporte

Empresa comercializadora anterior INSTITUT DE BIOPHARMACIE RHONE
POULENC – I B P , RHONE POULENC

Modo de comercialización directa

MARIA EUGENIA SANINT
TRADICIONA OFICIAL
RESOLUCION DEL
J DE SEJ. - - - - -
del Ministerio de Justicia



ESTABLECIMIENTOS FUERA DE LA JURISDICCIÓN DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Escrbania de COMPIEGNE (6002)
Establecimiento Secundano

Numero de trámite 2001 B 00071

Escrbania de THIERS (6306)
Establecimiento Secundano

Número de trámite 2001 B 00028

Escrbania de BOBIGNY (9301)
Establecimiento Secundano

Numero de trámite 2001 B 00793

Escrbania de CRETEIL (9401)
Establecimiento Secundano

Numero de trámite 2001 B 23655

Extracto expedido en NANTERRE, el 1 de abril de 2003 en 4 hojas utiles

El Secretano de la Camara

(Firma ilegible)

Fin del extracto

APOSTILLA

(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1 Pais Republica Francesa COLOMBIA

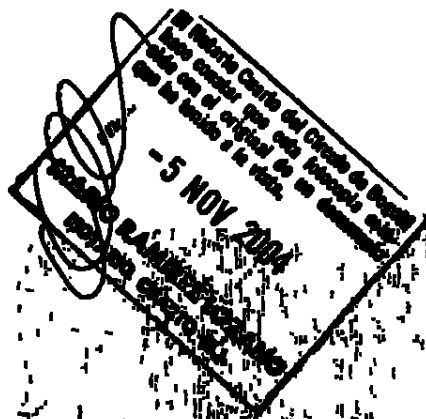
El presente Documento Publico

2 Fue firmado por Doucede

3 Quien actua en calidad de NOTARIO

4 Lleva el sello de Cámara de Comercio de Nanterre

COPIA FUGA SANIT
TRAMITE OFICIAL
RECIBIDA 11 3 DEL
5 DE SET 1981
del Ministerio de Justicia



C rtifica

5 En VERSALLES

6 El 2 de julio de 2003

7 Por el Procurador General ante el Tnbunal de Pnmera Instancia

8 Bajo el Numero 11234/03

9 Sello/Estampilla

Sello del Tnbunal de Pnmera Instancia de París

10- Firma (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA

Traductora Maria Eugenia Sanint

Bogotá, 11 de julio de 2003


MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIO 3 4110 DEL
DE CEF, - JUE DE 1990
del Ministerio de Justicia


GONZALO RAMIREZ LOZANO
- 5 NOV 2004
El Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica
del Consejo de Estado de Bogotá
D. C. 11001

St. John's

Amesbury

5
6
7
8
9

7-30-63 334113

WILLIAM J. BRYAN, JR.

10 Jul 11 P 12 07

57-117-145

El Poder Judicial del Estado de Puebla
hace constar que este documento con-
cide con el original de un documento
que se encuentra en la sede.

-5 NOV 2004

OSCAR RAMIREZ LOZANO
SECRETARIO (A)

5 NOV 2004

-5 NOV 2004
MARIA GARCIA LOZANO
CORONA (MEX)

2 AMIREZ LOZ
ESTADO GUATO GU



15

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

Mode d'exploitation fonds donné en location-gérance à RHONE POULENC CHIMIE A
COMPTER DU 01 JANVIER 1990

OBSERVATIONS

25 Novembre 1985 , numéro 16718

Mise en harmonie des statuts (a.G e Du 27 juin 1985) -

05 Février 2001 , numéro 63690

Fusion absorption de la société Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre
b 552081473) à compter du 31/12/2000

20 Juillet 2001 , numéro 70501

Montant exact du capital 620 541 846,87 euros -

16 Avril 2002 , numéro 82584

Fusion absorption de la société d'application pharmaceutique - Sedaph
(334 733 235 Rcs Nanterre) à compter du 30 novembre 2001 avec effet
rétroactif au 1er janvier 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse 182-184 AVE ARISTIDE BRIAND 92160 ANTONY
Activité Recherche, expérimentation, développement de tous produits
chimiques et procédés de fabrication ou de formulation dans
Ledomaine de la Snte humaine et animale et de l'alimentation animale

Début d'exploitation 01 Janvier 1983

Mode d'exploitation exploitation directe

Adresse 101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Activité Achat et fabrication, préparation, traitement et vente de tous produits
chimiques pour l'industrie et pharmacie

Début d'exploitation 01 Janvier 1987

Origine du fonds de commerce fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant STE CHIMIQUE POINTET GIRARD

n° d'identification B652057928

Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987

Mode d'exploitation exploitation directe

Adresse 18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Activité Études biologiques, Physiochimiques et galéniques en vue de la mise
au point de nouveaux médicaments - conduite d'essais de recherche
thérapeutique préparation d'Echantillons

Début d'exploitation 01 Janvier 1987

Origine du fonds de commerce fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant INSTITUT DE BIOPHARMACIE RHONE POULENC - LB P

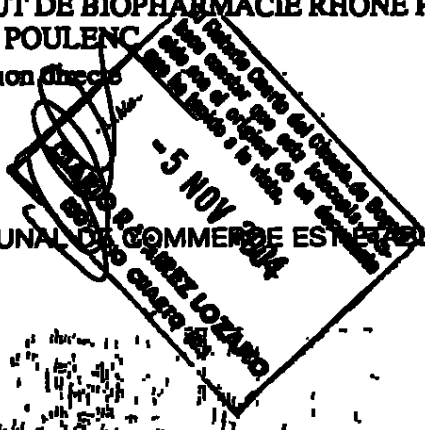
RHONE POULENC

exploitation directe

Page 3

expensat217

L'ORIGINAL DÉLIVRÉ PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE EST ÉTABLI SUR PAPIER TRAMÉ



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

n° Identification B318122405

Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987

Mode d'exploitation

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffier de COMPIEGNE (6002)

Numéro de gestion 2001 B 00071

Etablissement Secondaire

Greffier de THIERS (6306)

Numéro de gestion 2001 B 00028

Etablissement Secondaire

Greffier de BOBIGNY (9301)

Numéro de gestion 2001 B 00793

Etablissement Secondaire

Greffier de CRETEIL (9401)

Numéro de gestion 1986 B 23655

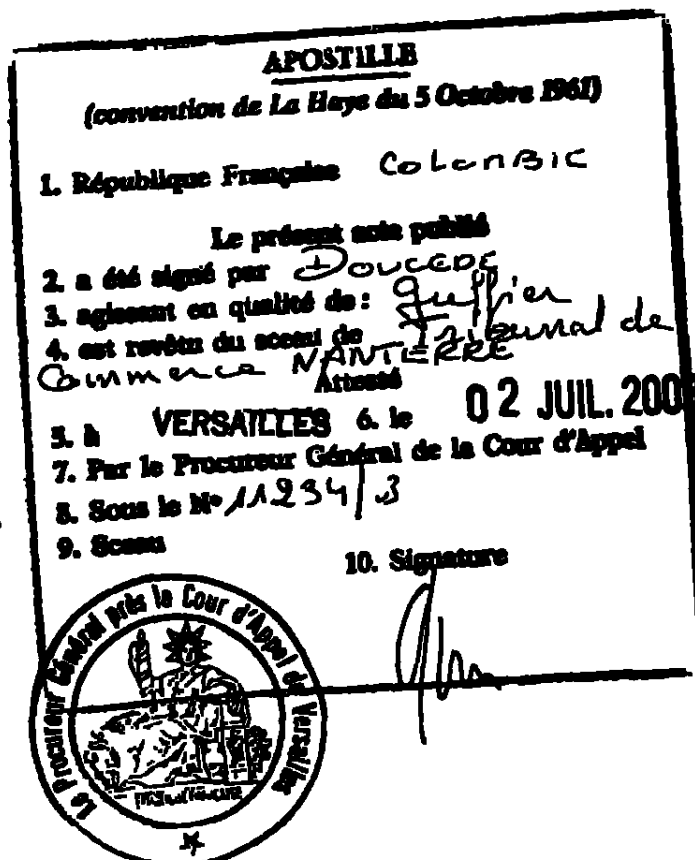
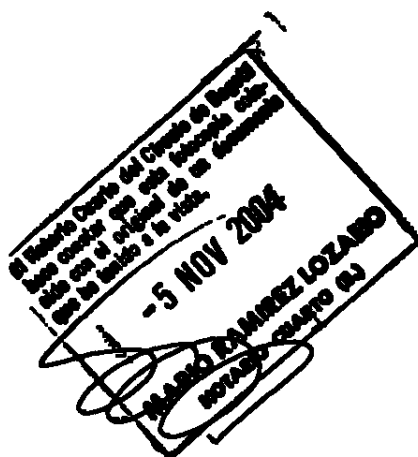
Etablissement Secondaire

Extrait délivré à NANTERRE, le 01 avril 2003 sur 4 page(s)

Le Greffier,



Fin de l'extrait





Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

IDENTIFICATION

Dénomination sociale	AVENTIS PHARMA S.A
Numéro d'identification	304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Numéro de gestion	1982 B 00155
Date d'immatriculation	26 Janvier 1982

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

Forme juridique	société anonyme à directoire et conseil de surveillance
Au capital de	899 602 128,48 Euros
Adresse du siège	20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
Durée de la société	Jusqu'au 24 SEPTEMBRE 2073
Date d'arrêt des comptes	31 Décembre
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif	Au Greffe du Tribunal de Commerce de PARIS le 28 Août 1974
Publication	Petites affiches du 16 Août 1974
Transfert de	PARIS
Dépôt de l'acte	Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 06 Janvier 1982 sous le numéro 162
Publication au Greffe du nouveau siège	Journal Petites affiches du 20 Novembre 1981

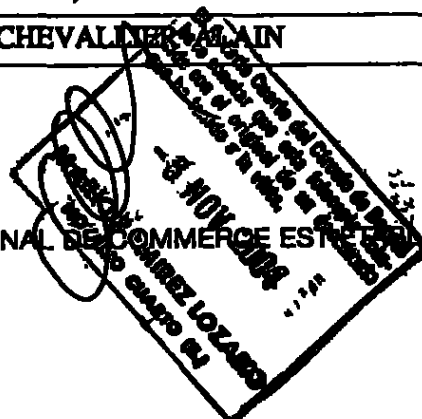
ADMINISTRATION

Président du directoire	Monsieur BRISSON GILLES né(e) le 08/01/1952 à CHATENAY MALABRY 92290 de nationalité Française demeurant 11 RUE DE LA CHRETIENNE 92330 SCEAUX
Président et membre du conseil de surveillance	Monsieur SOURSAC THIERRY né(e) le 22/04/1957 à HANNOGNE ST MARTIN 08160 de nationalité Française demeurant P O BOX 669 - RIEGELSVILLE, PA 18077 USA
Vice président du directoire et directeur général	Monsieur JACQUESSON OLIVIER né(e) le 18/10/1949 à PARIS 75016 de nationalité Française demeurant 104 RUE D AGUESSEAU 92100 BOULOGNE BILLANCOURT
Vice président et membre du conseil de surveillance	Monsieur DUBOIS BERNARD né(e) le 25/01/1945 à CONDE SUR L ESCAUT 59163 de nationalité Française demeurant FUCHSHOHL 119 - D-60431 FRANCKFURT (ALLEMAGNE)
Directeur général - membre du directoire	Monsieur CHEVALERER ALAIN

Page 1

expedient 216

L'ORIGINAL DÉLIVRÉ PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE EST RETENU SUR PAPIER TRAMÉ



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

	<i>né(e) le 21/06/1953 à ALGER (ALGERIE)</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant 140 RUE DE VERSAILLES 78150 LE CHESNAY</i>
<i>Directeur général – membre du directoire</i>	<i>Monsieur EVEN DOMINIQUE</i> <i>né(e) le 21/07/1952 à MONTREUIL 93100</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant 33 RUE GABRIEL PERI 94220 CHARENTON</i>
<i>Directeur général – membre du directoire</i>	<i>Monsieur WESS GUNTHER</i> <i>né(e) le 15/07/1955 à ROCKINGEN 99 (ALLEMAGNE)</i> <i>de nationalité Allemande</i> <i>demeurant LANGENSELBORDER WEG 35 53526 ERLENSEE</i> <i>ALLEMAGNE</i>
<i>Membre du conseil de surveillance</i>	<i>Monsieur FINANCE MICHEL</i> <i>né(e) le 23/09/1957 à EPINAL 88000</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant ROTBORNSTRASSE 21 61440 OBERURSEL</i> <i>ALLEMAGNE</i>
<i>Membre du conseil de surveillance</i>	<i>Monsieur PEYRE PHILIPPE</i> <i>né(e) le 30/03/1951 à CARPENTRAS 84200</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant 3 BD DE LA SAUSSAYE 92200 NEUILLY SUR SEINE</i>
<i>Commissaire aux comptes titulaire</i>	<i>COOPERS & LYBRAND AUDIT</i> <i>demeurant 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS</i>
<i>Commissaire aux comptes suppléant</i>	<i>Monsieur NICOLAS YVES</i> <i>né(e) le 21/03/1955 à LA VOULTE SUR RHONE 07800</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS</i>

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société

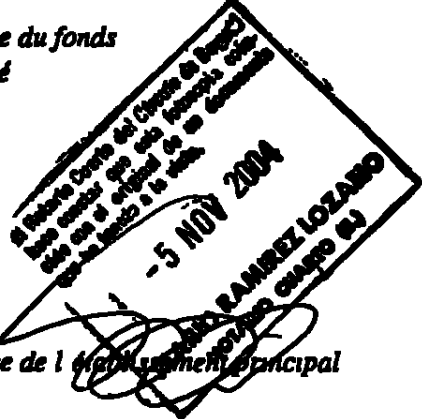
cette société, déjà constituée, transfère son siège de
22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS
création d'un fonds de commerce

Origine du fonds

Activité

La fabrication, le traitement, la transformation, la recherche,
l'expérimentation et la vente soit de tous produits chimiques notamment
de ceux destinés à la pharmacie humaine, vétérinaire et à l'alimentation
animale, et conditionnés ou non en vue de la vente au poids médicinal,
soit de compositions, préparations, objet ou articles destinés à l'usage
de la médecine humaine et vétérinaire. Les activités relatives à
l'exploitation de spécialités pharmaceutiques savoir notamment
pharmacovigilance, information médicale et publicité suivi et retrait
éventuel des lots ainsi que les opérations de stockage correspondantes
20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

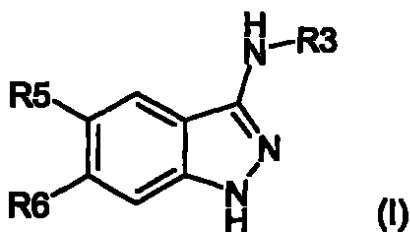
Adresse de l'établissement principal



WO 2004/022544 A1

Nouveaux Dérivés d'aminindazoles à titre de médicaments et compositions pharmaceutiques les renfermant.

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



5 ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables comme inhibiteur de kinase.

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

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

20 R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle, CONR1R2, CSNR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi

25 halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2,

NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, hétérocycle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ,

- R₅, R₆, sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant
- 5 halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle,
- 10 polycycloalkyles , ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ,
- 15 R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ,
- 20 R₁ et R₂ ou R₈ et R₉ ou R₁₀ et R₁₁ peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N ,

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

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

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

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

- R5 est un aryle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi
 15 halogène, CN, NO2, NH2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO2R10, NHSO2R10, SO2NR10R11, -O-SO2R10, -SO2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle,

- R6 est un radical halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy,
 20 trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO2, NH2, NMe2,

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

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

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

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

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

R5 est un phényl éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO2, NH2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, 15 S(O)R10, SO2R10, NHSO2R10, SO2NR10R11, -O-SO2R10, -SO2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle,

R6 est un radical halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO2, NH2, NMe2,

R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, 20 alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO2, NH2, OH, COOH, COOalkyle, CONH2, formyle, oxo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,

R1 et R2 peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel 25 que O, S, N,

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

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

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle, CONR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, ces radicaux étant

5 éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle,

10 R5 est un phényle,

R6 est un chlore,

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

15 NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux alkyles (1-6C) contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux

20 alkényles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et une à 3 doubles liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux alkynyles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et 1 à 3 triples liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux aryles sont choisis parmi phényle, naphtyle ou indényle, les radicaux hétéroaryles contiennent 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs

25 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote en particulier, thiazolyle, thiénylène, pyrrolyle, pyridinyle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, pyrazinyle, tetrazolyle, oxadiazolyl, thiadiazolyle, isoxadiazolyl, isothiadiazolyl, isothiazolyle, isoxazolyle, triazolyle, pyrazolyle indolyle, le radical halogène est soit, chlore, iode, fluor, brome, les radicaux polycycloalkyles sont choisis parmi adamantyle, quinuclidinyle,

30 bornanyle, norbornanyle, bornenyle, norbornenyle, les radicaux hétéroaryles

fusionnés à un cycloalkyle (1-10C) sont choisis parmi indanyle, isochromanyle, chromanyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, les radicaux hétérocycles contiennent 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, azote et représentent en particulier piperidinyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, 5 pyrazolidinyle, isothiazolidinyle, thiazolidinyle, isoxazolidinyle, oxazolidinyle, piperazinyle, azétidinyle, 2-piperidone, 3-piperidone, 4-piperidone, 2-pyrrolidone, 3-pyrrolidone.

Les composés de formule (I) présentent un ou plusieurs carbones asymétriques et peuvent donc se présenter sous forme d'isomères, de racémique, d'énantiomères et de 10 diastéréoisomères, ceux-ci font également partie de l'invention ainsi que leurs mélanges.

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

N-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmethyl)-6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

15 6-chloro-N-(3,3-diméthylbutyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-(3-phenylpropyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-(cyclopentylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-[3-(méthylthio)propyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

20 6-chloro-N-(phényléthyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-(cyclohexylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-propyl-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine, hydrate

6-chloro-N-(4,4,4-trifluorobutyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

25 6-chloro-N-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-(phénylméthyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

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

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

- N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(phenylmethyl)- Urée
 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-4-(phenoxyphenyl)- Urée
 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-[(4-methoxyphenyl)methyl]- Urée
 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-[4-(trifluoromethyl)phenyl]- Urée
 5 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-methoxyphenyl)- Urée
 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-cyclohexyl- Urée
 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-propyl- Urée
 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-chlorophenyl)- Urée
 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-fluorophenyl)- Urée
 10 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-N'-tricyclo[3 3 1 13,7]dec-1-yl- Urée
 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-methylphenyl)- Urée
 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-methyl- Benzenesulfonamide
 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-Methanesulfonamide
 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-2-propanesulfonamide
 15 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanesulfonamide
 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenesulfonamide
 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]- Benzenesulfonamide
 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-(trifluoromethyl)-Benzenesulfonamide
 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-5-(3-isoxazolyl)-2-thiophenesulfonamide
 20 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-fluoro-Benzenesulfonamide
 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-methoxy-Benzenesulfonamide
 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-Benzenemethanesulfonamide
 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonamide
 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-(1,1-dimethylethyl)-Benzenesulfonamide

N-[4-[[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]amino]sulfonyl]phenyl]-Acetamide

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 6-chloro-N,5-diphenyl-1H-indazol-3-amine

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

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

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

20 et plus particulièrement les composés suivants

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

3-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-ylamino)-thiophene-2-carbonitrile

(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-pyridin-2-yl-amine

(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-(5-nitro-pyridin-2-yl)-amine

- (6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-amine
- N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-phenyl- Urée
- 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(4-ethoxy-phenyl)-urea
- 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3,4-dichloro-phenyl)-urea
- 5 3-[3-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-ureido]-propionic acid methyl ester
- 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(4-dimethylamino-phenyl)-urea
- 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-isopropyl-urea
- 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-cyclohexyl-urea
- 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea
- 10 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-urea
- 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea
- 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-urea
- 1-Benzyl-3-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea
- 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-phenethyl-thiourea
- 15 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-urea
- 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-urea
- 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(2-hydroxy-ethyl)-urea
- 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-urea
- Pyrrolidine-1-carboxylic acid (6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide
- 20 (6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid methyl ester
- (6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea
- (6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid benzyl ester
- (6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid allyl ester
- (6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid isobutyl ester

Piperidine-1-carboxylic acid (6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide

1-(3-Azetidin-1-yl-propyl)-3-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea

1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3-chloro-propyl)-urea

1-(6,7-Difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-urea

5 1-(3-Amino-propyl)-3-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea

1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-[4-(4-pyridin-3-yl-imidazol-1-yl)-butyl]-urea

1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-urea

10 2,5-Dimethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid (6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide

N-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-acetamidine

N-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-6-methoxy-pyrazine-2-carboxamidine

N-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-benzamidine

N-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-pyridine-2-carboxamidine

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

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

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

20 R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle, CONR1R2, CSNR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi

25 halogène, CN, NO2, NH2, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO2R1, NHSO2R1, SO2NR1R2,

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

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

5 C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NH₂SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs

10 substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NH₂SO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle,

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

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

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

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

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

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

R5 est un aryle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO2, NH2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO2R10, NHSO2R10, SO2NR10R11, -O-SO2R10, -SO2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle,

R6 est un radical halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO2, NH2, NMe2,

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

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

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

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

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

R5 est un phényle,

R6 est un chlore,

R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO2, NH2, OH, COOH, COOalkyle, CONH2, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables

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

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

- C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, hétérocycle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ,
- R₅, R₆, sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈,
- 5 C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles , ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs
- 10 substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ,
- R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ,
- 15 R₁ et R₂ ou R₈ et R₉ ou R₁₀ et R₁₁ peuvent former un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N ,
- 20 et lorsque R₃ est un hétéroaryle azoté à 6 chaînons ou un thiazolyle ou un imidazolyle ou un oxazolyle alors au moins un des R₅, R₆ est un aryle qui est éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁,
- 25 NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ,
- leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

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

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

R5 est un aryle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO2, NH2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO2R10, NHSO2R10, SO2NR10R11, -O-SO2R10, -SO2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle,

R6 est un radical halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO2, NH2, NMe2,

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

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

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

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

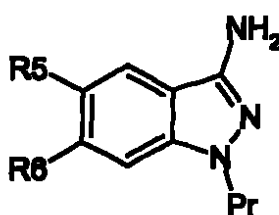
R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle, CONR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, ces radicaux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

10 R5 est un phényle,

R6 est un chlore,

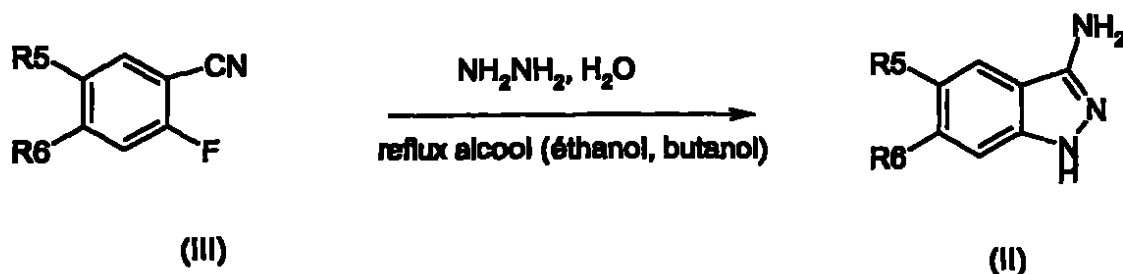
R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO2,
 15 NH2, OH, COOH, COOalkyle, CONH2, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables

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



(V)

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



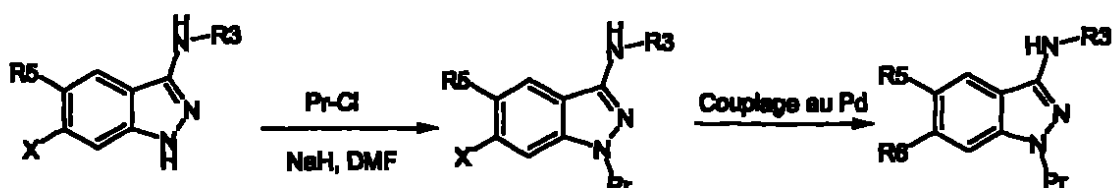
Pour les composés pour lesquels R5, R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, peuvent être obtenus par des réactions mettant en jeu la chimie du palladium Suzuki, (A. SUZUKI, Pure Appl Chem. 63, 419-22, (1991), Stille (J STILLE, Angew Chem. Int. Ed. 25, 508-24, (1986), Heck, (R. F HECK, Org React., 27, 345-90, (1982), Sonogashira, (K. SONOGASHIRA, Synthesis 777, (1977), Buckwald (S.L. BUCKWALD, Acc Chem Re., 31, 805, (1998) à partir des dérivés halogénés correspondants

Pour cela il est nécessaire de protéger les fonctions réactives Ainsi, les fonctions OH, SH, COOH, NH₂ doivent être protégées avant de faire le couplage. Les groupements protecteurs sont introduits selon toutes les méthodes connues de l'homme de l'art et notamment celles décrites par T W GREENE, Protective groups in Organic

Synthesis, J Wiley-Interscience Publication (1999) Il est préférable de protéger l'azote en position 1 par des groupements tels que le *tert*-butoxycarbonyl ou des dérivés siliciés On choisira de préférence un groupement silylé *tert*-butyldiméthylsilyle, trisopropylsilyle qui peuvent être éliminés par les amons
 5 fluorure ou avec l'acide acétique et plus particulièrement un groupement triméthylsilyléthoxyméthyle clivable par le fluorure de tétrabutylammonium au reflux dans des solvants tels que le tétrahydrofurane, le dioxane (J P WHITTEN, J Org. Chem., 51, 1891, (1986), B H LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett., 4095, (1986)) ou par l'acide chlorhydrique 2N dans le méthanol ou l'éthanol au reflux

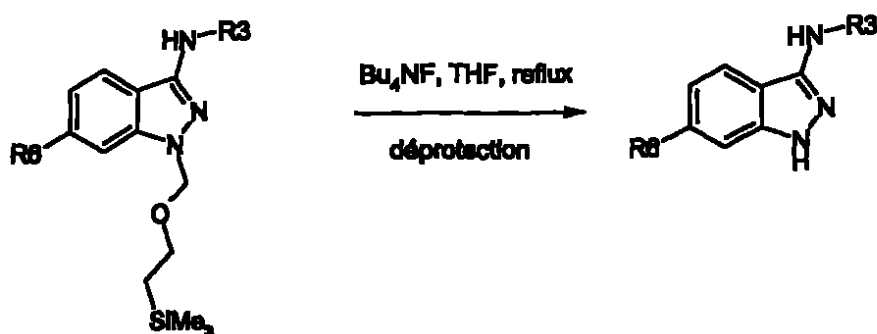
10 Les dérivés protégés en 1 par triméthylsilyléthoxyméthyle sont obtenus en faisant réagir le composés de départ avec le chlorure de triméthylsilyléthoxyméthyle en présence d'hydruire de sodium dans un solvant tel que le diméthylformamide à température ambiante (J P WHITTEN, J Org. Chem., 51, 1891, (1986), M P EDWARDS, Tetrahedron, 42, 3723, (1986))

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

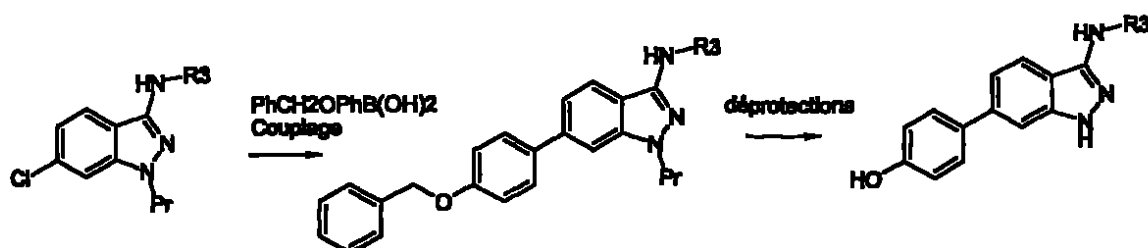


20 La déprotection s'effectue selon des méthodes connues par l'homme du métier et décrites par T W GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J Wiley-Interscience Publication (1999) Par exemple, si le groupement protecteur en position 1 est un triméthylsilyléthoxyméthyle il pourra être déprotégé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

21



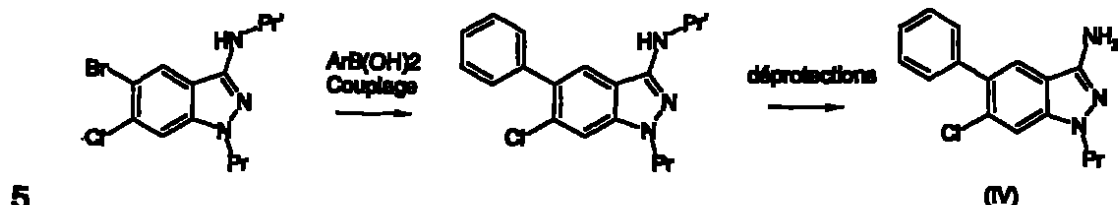
Lorsque l'un des groupements R5, R6 engagé pour le couplage utilisant la chimie du palladium contient lui-même une fonction réactive telle hydroxyle, amine, thiol, acide ou de manière générale renferme un hétéroatome, il est nécessaire de protéger ces dernières également avant d'effectuer le couplage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



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

Lorsque R5 et R6 sont indépendamment l'un de l'autre un aryle et un halogène, la fonction aryle est introduite à partir d'un couplage au palladium sur une position bromée, l'azote en 1 et 3 étant protégé de manière appropriée. De préférence Pr représente un triméthylsilyléthoxyméthyle et Pr' représente un groupement n-butylcarboxy qui forme avec l'azote un n-butylamide L'étape de déprotection de l'amide se fait en présence d'éthanolamine à reflux pendant une semaine dans la

DMF Ce clivage peut être aussi réalisé par le chlorure stanneux dans l'éthanol (R J Griffin, J Chem.Soc. Perkin I 1992, 1811-1819) ou bien le méthylate de sodium dans le méthanol (Y Furukawa, Chem.Pharm.Bull. 1968,16, 1076) ou tout autre alcoolate dans l'alcool correspondant.



Les composés de formule II sont le point de départ pour l'obtention d'une grande variété de produits obtenus par réaction de la fonction amine primaire du 3-amino indazole dans toutes les réactions classiques de cette fonction telles que alkylation, acylation, réactions avec les dérivés carbonyles suivit de réduction, sulfonation, transformation en urées ou carbamates, arylation (réactions de Castro ou de Buchwald) etc

Les ammo reduction de dérivés de dérivé formule générale (I) où R3 est H lorsque Pr est triméthylsilyléthoxyméthyle peuvent être réalisées à l'aide de dérivés du bore comme le triacétoxyborohydrure de sodium dans du dichlorométhane en présence d'un aldéhyde de type R1CHO dans les conditions décrites dans Organic Reactions vol 59 1-714 (E.Baxter, A.Reitz) ou par les autres reducteurs couramment utilisés pour réduire les imines pour former des produits où R3 est (1-6C)alkyle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, polycycloalkyles, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfaryle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle.

Les condensations avec des dérivés formule générale (I) où R3 est H sur les isocyanates de type OCNR1 peuvent notamment être réalisées dans du tétrahydrofurane et selon les exemples décrits dans Comprehensive Organic fonctionnal Group Transformations vol 6 (Katritzky, Meth-Cohn, Rees 1995) pour

former des produits où R3 est CONR1R2, R1, R2, sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, 5 CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy

Les sulfonations de dérivés de formule générale (I) où R3 est H peuvent être réalisées à partir d'un chlorure de sulfonyle de type R1SO₂Cl, en présence d'une base (en particulier les amines tertiaires comme la triéthylamine ou aromatiques comme la pyridine) dans un solvant usuel comme par exemple le dichloromethane pour former 10 les produits où R3 est SO₂R1 et R1 est un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy

Le composé IV avec Pr est triméthylsilyléthoxyméthyle est le 3-amino-5-phényl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazole et est obtenu de la manière 15 suivante

3-amino-5-phényl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazole

A 2,4g de N-[[5-phényl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide décrit ci-après, dans 75 cm³ de diméthylformamide on ajoute 1,63 cm³ d'éthanolamine puis 2,24 g de carbonate de potassium et on chauffe au reflux pendant 20 une semaine Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite et repris par 250 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'eau. La phase organique est décantée et lavée successivement par 2 fois 100 cm³ d'eau et 75 cm³ de saumure La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous 25 pression réduite (2kPa-50°C) L'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm , diamètre 4cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³ Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa , 50°C) On

obtient après séchage (90Pa-45°C), 0,43 g de 3-amino-5-phényl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazole sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) - 0,05 (s 9H), 0,83 (t, J = 8 Hz 2H), 3,52 (t, J = 8 Hz 2H), 5,49 (s 2H), 5,75 (s large 2H), de 7,30 à 7,55 (mt 5H), 7,77 (s 1H), 7,81 (s 1H)

Le N-[[5-phényl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide est obtenu de la manière suivante

A 2g de N-[[5-bromo-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide décrit ci-après dans 180 cm³ de dioxanne, on ajoute 821 mg d'acide phénylboromique, 1,14 g de carbonate de sodium dans 30 cm³ d'eau distillée et enfin 347 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium. On chauffe au reflux pendant 90 minutes puis on laisse revenir à 20 °C pour ajouter 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis décantée et séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration sur verre fritté, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2kPa-50°C) Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μm , diamètre 4 5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³ Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa , 50°C) On obtient ainsi après séchage (90Pa-45°C), 2 g de N-[[5-phényl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R M N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) - 0,05 (s 9H), 0,85 (t, J = 8 Hz 2H), 0,92 (t, J = 7,5 Hz 3H), 1,63 (mt 2H), 2,38 (t, J = 7,5 Hz 2H), 3,56 (t, J = 8 Hz 2H), 5,70 (s 2H), de 7,30 à 7,55 (mt 5H), 7,91 (s 1H), 7,99 (s 1H), 10,59 (s large 1H)

Le N-[[5-bromo-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide est obtenu de la manière suivante

A 1g de N-[[6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]-butanamide décrit ci-après dans 15 cm³ de chloroforme, on ajoute 0 22 cm³ de pyridine puis on additionne 0 14 cm³ de brome. On agite 24 heures à 20 °C puis on ajoute ensuite 50 cm³ de dichlorométhane et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en sulfate de sodium. Après 10 minutes d'agitation l'insoluble est éliminé par filtration sur verre fritté et la phase organique est lavée avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa, 45 °C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm, diamètre 3 5 cm), en éluant par un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa, 50°C). On obtient après séchage (90Pa-45°C), 0,94 g de N-[[5-bromo-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 130 °C.

Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) - 0,08 (s 9H), 0,82 (t, J = 8 Hz 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz 3H), 1,66 (mt 2H), 2,40 (t, J = 7,5 Hz 2H), 3,52 (t, J = 8 Hz 2H), 5,66 (s 2H), 8,13 (s 1H), 8,34 (s 1H), 10,67 (s large 1H)

20 Le N-[[6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]-butanamide est obtenu de la manière suivante

A 606 mg d'hydruure de sodium à 60%, dans 20 cm³ de diméthylformamide, on additionne 3g de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide en solution dans 40 cm³ de diméthylformamide. Après avoir refroidit vers 5°C, on ajoute 2 68cm³ de chlorure de 2-(triméthylsilyl)-éthoxyméthyle dans 10 cm³ de diméthylformamide. On laisse la température revenir vers 21°C et agite pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite (2kPa, 45 °C). Le résidu est repris par 200 cm³ d'acétate d'éthyle et par 100 cm³ d'eau distillée. On relave avec 2 fois 100 cm³ d'eau distillée et avec 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis

évaporée sous pression réduite (2 kPa , 50°C) Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μm , diamètre 4 5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm^3 Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa , 50°C) On obtient après séchage (90 Pa , 50°C), 3 g de N-[[6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) - 0,08 (s 9H) , 0,83 (t large, $J = 8 \text{ Hz}$ 2H) , 0,96 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$ 3H) , 1,67 (mt 2H) , 2,40 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$ 2H) , 3,53 (t, $J = 8 \text{ Hz}$ 2H) , 5,66 (s 2H) , 7,16 (dd, $J = 9$ et 2 Hz 1H) , 7,86 (d, $J = 2 \text{ Hz}$ 1H) , 7,88 (d, $J = 9 \text{ Hz}$ 1H) , 10,53 (mf 1H)

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A 750 mg de 3-amino-6-chloro-1H-indazole dans 10 cm^3 de pyridine, on ajoute 0 47 cm^3 de chlorure de butyryle, après avoir refroidit le milieu réactionnel vers 3°C Puis on laisse ensuite revenir le milieu à 19 °C pendant 14 heures Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2 kPa , 40°C) Le résidu est repris par 50 cm^3 d'acétate d'éthyle, par 50 cm^3 de tétrahydrofurane et par 50 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est relavée avec 50 cm^3 d'eau distillée et avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μm , diamètre 2 5 cm), en éluant par cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm^3 Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa , 40 °C) On obtient après séchage (90 P , 45°C), 200 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 230°C

Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) 0,98 (t, $J = 7 \text{ Hz}$ 3H) , 1,67 (mt 2H) , 2,40 (t, $J = 7 \text{ Hz}$ 2H) , 7,08 (dd, $J = 9$ et 2 Hz 1H) , 7,52 (d, $J = 2 \text{ Hz}$ 1H) , 7,84 (d, $J = 9 \text{ Hz}$ 1H) , 10,39 (mf 1H) , de 12,50 à 13,00 (mf étalé 1H)

Le 3-amino-6-chloro-5-phényl-1H-indazole est obtenu à partir du 3-amino-5-phényl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazole.

A 1083 mg de composé 3-amino-5-phényl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazole dans 47 ml de méthanol on ajoute 300 µl
5 d'HCl 2N. La réaction est placée sous micro-ondes 150 secondes à 140°C.

On verse sur une solution de KH₂PO₄ saturée et on extrait à l'AcOEt. On sèche les phases organiques sur MgSO₄ anhydre, on filtre et on concentre. Le brut obtenu est purifié sur silice et on obtient 63,5 mg de composé 3-amino-6-chloro-5-phényl-1H-indazole.

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

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels
15 font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, maléate, iséthionate, méthanesulfonate, méthylène-bis-b-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoste, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.
20

Les composés de formule (I) sont des inhibiteurs de kinase et sont ainsi utiles pour la prévention et le traitement des maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et
25 neuropathies périphériques, l'obésité, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer.

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

Les coupes de cortex d'une épaisseur de 300µm sont préparées à partir de rats mâles OFA (Iffa-Credo) âgés de 8-10 semaines, sacrifiés par décapitation. Elles sont incubées dans 5 ml de milieu DMEM contenant du pyruvate et du glucose 4.5 g/l à 37°C pendant 40 min. Les coupes sont ensuite lavées 2 fois avec le milieu, distribuées

5 dans des microtubes (50µl dans 500µl de milieu avec ou sans composés à tester), et incubées à 37°C sous agitation. Deux heures plus tard, l'expérience est arrêtée par centrifugation. Les coupes sont lysées, sonifiées et centrifugées à 18300g, 15 min à 4°C. La concentration en protéines du surnageant est déterminée par un dosage commercial (BCA Protein Assay, Pierce) basé sur la méthode de Lowry

- 10 Les échantillons, dénaturés au préalable 10 min à 70°C, sont séparés sur gel vertical 4-12%Bis-Tris en présence de tampon MOPS-SDS et électrotansférés sur membrane de nitrocellulose. L'immunomarquage est réalisé par l'anticorps monoclonal AD2 qui reconnaît spécifiquement les épitopes phosphorylés Ser396/404 de la protéine tau. Les protéines immunoréactives sont visualisées par addition d'un deuxième anticorps
- 15 dirigé contre les IgG de souris et couplé à la peroxydase et d'un substrat chimioluminescent. Les autoradiogrammes obtenus sont enfin quantifiés à l'aide du logiciel 'GeneTools' de Syngene (GeneGnome, Ozyme) pour déterminer une CI50

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

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

Les exemples suivants illustrent l'invention de manière non limitative

Exemple A1 N-butyl-6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

- 25 *Etape 1* 24 mg de n-butyraldéhyde et 113 mg de triacétoxyborohydrure de sodium sont additionnés à une solution de 100 mg de 3-amino-5-phenyl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazole dans 5cm³ de chlorure de méthylène. Après 3 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé puis extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium,

filtrée et évaporée. La purification du brut par chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (80/20, v/v)) permet d'obtenir 21mg de butyl-[6-chloro-5-phényl-1-(2-triméthylsilanylaaa-éthoxyméthyl)-1H-indazol-3-yl]-amine (solide jaune)

5 Spectre de masse 432 $[M+H]^+$, temps de rétention 5.26 minutes

RMN¹H [DMSO-d₆] 7.83 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.35-7.50 (5H, m), 6.25 (1H, t, J=6Hz), 5.49 (2H, s), 3.52 (2H, t, J=8Hz), 3.24 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.39 (2H, m), 0.91 (3H, t, J=7Hz), 0.81 (2H, t, J=8Hz), -0.07 (9H, s)

10 *Etape 2* 0.7 ml de HCl 2N est additionné à une solution de 21mg de butyl-[6-chloro-5-phényl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-3-yl]-amine dans 0.3cm³ de méthanol. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures, 1 heure à reflux puis évaporé. Le solide obtenu est séché sous vide pour donner 16 mg de N-butyl-6-chloro-5-phényl-1H-indazol-3-amine (solide jaune)

Spectre de masse 300 $[M+H]^+$, temps de rétention 4.25 minutes

15 RMN¹H [DMSO-d₆] 7.52 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.35-7.50 (5H, m), 3.30 (2H, t, J=7Hz), 1.61 (2H, m), 1.40 (2H, m), 0.92 (3H, t, J=7Hz)

Exemple A2 3-(6-Chloro-5-phényl-1H-indazol-3-ylamino)-thiophene-2-carbonitrile

20 A 52 mg de composé 3-amino-5-phényl-6-chloro-1-[(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazole dans 0.5 ml de NMP (1-méthyl-2-pyrrolidone), sont ajoutés 38 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino) biphenyl, 20 mg de Pd2dba3 (tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0)), 52 mg de 2-cyano 3-bromo thiophene, 23 mg de tertbutylate de sodium.

25 La réaction est placée sous micro ondes pendant 3 mn à 140°C. Après traitements habituels, le brut est traité par HCl 2N dans le méthanol pour donner après purification 8.4 mg de 3-(6-Chloro-5-phényl-1H-indazol-3-ylamino)-thiophene-2-carbonitrile.

Spectre de masse 351 $[M+H]^+$, temps de rétention 4.19 minutes

RMN¹H [DMSO-d₆] 7,40 (1H,m), 7,48 (2H,m), 7,53 (3H,m), 7,81 (1H,s), 8,09 (1H,s), 8,27 (1H,d,J=5,5 Hz),8,91 (2H,s)

Exemples A3 à A5

Les exemples ci dessous ont été obtenus de manière équivalente à A2

N°	Nom	Produit de départ	Temps de rétention/ [M+H] ⁺	RMN DMSO-d ₆ sauf indication contraire
A3	(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-pyridin-2-yl-amine	2-bromo pyridine	2 89/ 321	7,07 ppm (l, 1H) , de 7,36 ppm à 7,50 ppm (m, 5H) , 7,55 ppm (l, 1H) , 7,67 ppm (s, 1H) , 7,87 ppm (s, 1H) , 7,95 ppm (l, 1H) , 8,21 ppm (l, 1H) dans MeOD
A4	(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-(5-nitro-pyridin-2-yl)-amine	2-bromo 5-nitro pyridine	4 58/ 366	De 7,42 à 7,52 ppm (m,5H), 7,63 ppm (s,1H), 7,65 ppm (s,1H), 7,94 ppm (d, J=9Hz,1H), 8,43 ppm (dd, J=2,5-9 Hz, 1H) , 9,13 ppm (d,J=2,5Hz, 1H) , 7,77 ppm (sl,1H) , 9,55 ppm (sl,1H)
A5	(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-amine	2-bromo 6-methoxy pyridine		3 87 ppm (s, 3H) , 6 31 ppm (d, J = 7 5 Hz, 1H) , 7 36 ppm (dl, J = 7 5 Hz, 1H) , de 7 35 à 7 50 ppm (m, 5H) , 7 36 ppm (t, J = 7 5 Hz,1H) , 7 54 ppm (s, 1H) , 7 69 ppm (sl, 1H) dans CDCl ₃

5 Exemple B1 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-phenyl- Urée

Etape 1 39 µl d'isocyanate de phényle sont additionnés à une solution de 102 2 mg de 3-amino-5-phenyl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazole dans

2.5 cm³ de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante puis évaporé. La purification du brut par chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/acétone (98/2, v/v)) permet d'obtenir 122.5 mg de 1-[6-chloro-5-phényl-1-(2-triméthylsilyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-3-yl]-3-

5 phényl-urée (solide incolore)

Spectre de masse 493[M+H]⁺, temps de rétention 6.02 minutes

RMN¹H [DMSO-d₆] 9.89 (1H, s large), 9.86 (1H, s large), 8.20 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.35-7.50 (5H, m), 5.81 (2H, s), 3.66 (2H, t, J=8Hz), 0.92 (2H, t, J=8Hz), -0.12 (9H, s)

10 *Etape 2* 1 ml de HCl 2N est additionné à une solution de 106 mg de 1-[6-chloro-5-phényl-1-(2-triméthylsilyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-3-yl]-3-phényl-urée dans 12 cm³ de méthanol. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures, 5 heures à reflux puis évaporé. Le solide obtenu est séché sous vide pour donner 82 mg de N-(6-chloro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-N'-phényl-Urée (solide

15 incolore)

Spectre de masse 363[M+H]⁺, temps de rétention 5.15 minutes

RMN¹H [DMSO-d₆] 12.64 (1H, s large), 9.70 (1H, s large), 9.59 (1H, s large), 8.07 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.50 (7H, m), 7.30 (2H, m), 7.0 (1H, m)

Exemple B2 1-(6-Chloro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-3-(4-éthoxy-phényl)-urea

20 A 80 mg de 3-amino-5-phényl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyl-éthoxy)méthyl-indazole dans 1 ml de THF sont ajoutés 36.4 mg de 4-éthoxyphényle isocyanate. On chauffe à 50°C 1 h puis on hydrolyse dans une solution de KH₂PO₄ saturée et extrait au chlorure de méthylène. Après séchage et évaporation, le brut est purifié par chromatographie sur silice avec un mélange AcOEt/hexane. Le produit obtenu est

25 déprotégé dans 2 ml d'un mélange 1/1 MeOH/HCl 2N 3h au reflux. On obtient 62.5 mg de 1-(6-Chloro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-3-(4-éthoxy-phényl)-urea.

Spectre de masse 407 [M+H]⁺, temps de rétention 4.36

RMN¹H [DMSO-d₆] 1,3(3H,t,J=7 Hz), 3,98(2H,q,J=7Hz) , 6,87 et 7,36 (AA'-BB', 4H) , 7,36-7,50(5H,m) , 7,63(1H,s) , 8,08(1H,s) ,9,53(2H,s),12,53(1H,s)

Exemples B3 à B12 .

Les produit B3 à B12 sont obtenus de manière équivalente au produit B2

N°	Nom	Produit de départ	Temps de rétention/ [M+H] ⁺	RMN DMSO-d ₆
B3	1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3,4-dichlorophenyl)-urea	3,4 dichlorophenyle isocyanate	4 75/ 407[M-H]	de 7,38 à 7,48 ppm (m, 6H) , 7,53 ppm (d,J = 8,5 Hz, 1H) , 7,66 ppm (s, 1H) , 7,90 ppm (d,J = 2,5 Hz, 1H) , 8,01 ppm (s, 1H) , 9,70 ppm (s, 1H) , 9,84 ppm (s, 1H) , 12,72 ppm (sl, 1H)
B4	3-[3-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-ureido]-propionic acid methyl ester	Phenethyle isocyanate	3 71/ 373	2,56 ppm (t,J = 6,5 Hz, 2H) , 3,44 ppm (m, 2H) , 3,61 (s,3H) , de 7,36 à 7,50 ppm (m, 5H) , 7,58 ppm (s, 1H) , 7,81 (l, 1H) , 8,08 ppm (s, 1H) , 9,48 ppm (s, 1H) , 12,52 ppm (sl, 1H)
B5	1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(4-dimethylamino-phenyl)-urea	4-dimethyl-amino-phenyliso-cyanate	3 26/ 406	3,10 ppm (s, 6H) , de 7,38 à 7,50 ppm (m, 5H) , 7,64 (l, 4H) , 7,66 ppm (s, 1H) , 8,03 ppm (s, 1H) , 9,70 ppm (s, 1H) , 9,95 ppm (s, 1H) , 12, 72 ppm (sl, 1H)
B6	1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-	Isopropyl isocyanate	3 95 329	1,16 ppm (d,J = 6,5 Hz, 6H) , 3,85 ppm (m, 1H) , de 7,38 à 7,50 ppm (m, 5H) , 7,58 ppm (l,

	isopropyl-urea			1H) , 7,60 ppm (s, 1H) , 8,10 ppm (s, 1H) , 9,36 ppm (s, 1H) , 12,48 ppm (sl, 1H)
B7	1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-cyclohexyl-urea	Cyclohexyl-isocyanate	4 37/ 369	de 1,3 à 1,9 ppm (m, 10H) , 3,58 ppm (m, 1H) , de 7,38 à 7,49 ppm (m, 5H) , 7,57 ppm (s, 1H) , 7,68 ppm (dl,J= 5,5 Hz, 1H) , 8,10 ppm (s, 1H) , 9,38 ppm (s, 1H) , 12,48 ppm (sl, 1H)
B8	1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea	3-trifluoromethyl-phenyl isocyanate	4 61/ 431	7,34 ppm (dl,J = 8 Hz, 1H) , de 7,38 ppm à 7,49 ppm (m, 5H) , 7,53 ppm (t,J = 8 Hz, 1H) , 7,66 ppm (s, 1H) , 7,69 ppm (dl,J = 8 Hz, 1H) , 7,98 ppm (sl, 1H) , 8,03 ppm (s, 1H) , 9,71 ppm (s, 1H) , 9,96 ppm (s, 1H) , 12,76 ppm (sl, 1H)
B9	1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-urea	2-thiophen-2-yl-ethyl isocyanate	4.2/ 397	3,02 ppm (t,J = 7 Hz, 2H) , 3,46 ppm (m, 2H) , 6,92 ppm (dd,J = 1,5 – 3,5 Hz, 1H) , 6,95 ppm dd,J = 3,5 – 5 Hz, 1H) , 7,32 ppm (dd,J = 1,5 – 5 Hz, 1H) , de 7,37 à 7,49 ppm (m, 5H) , 7,58 ppm (s, 1H) , 7,80 ppm (tl,J = 6 Hz, 1H) , 8,08 ppm (s, 1H) , 9,50 ppm (s, 1H) , 12,48 ppm (sl, 1H)
B10	1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(6-	1-Benzo[1,3]dioxol-5-	4 19/ 407	5,97 ppm (s, 2H) , 6,81 ppm (dd,J = 2,5 – 8,5 Hz, 1H) , 6,84 ppm (d,J = 8,5 Hz, 1H) , 7,22

	chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea	isocyanate		ppm (d,J = 2,5 Hz, 1H) , de 7,35 à 7,50 ppm (m, 5H) , 7,65 ppm (s, 1H) , 8,05 ppm (s, 1H) , 9,56 ppm (s, 1H) , 9,6 ppm (s, 1H) , 12,65 (sl, 1H)
B11	1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-urea	3,5-dimethyl-isoxazol-4-isocyanate	3 76/ 382	2,13 ppm (s, 3H) , 2,29 ppm (s, 3H) , de 7,36 à 7,50 ppm (m, 5H) , 7,64 ppm (s, 1H) , 8,03 ppm (s, 1H) , 8,75 ppm (s, 1H) , 9,74 ppm (s, 1H) , 12,68 ppm (sl, 1H)
B12	1-Benzyl-3-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea	Benzyle isocyanate	4 2/ 377	4,43 ppm (d,J = 6 Hz, 2H) , de 7,20 à 7,50 ppm (m, 10H) , 7,58 ppm (s, 1H) , 8,10 ppm (sl, 2H) , 9,57 ppm (s, 1H) , 12,50 ppm (s, 1H)
B13	-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-phenethyl-thiourea	phenethyle thioisocyanate		2 96 ppm (t, J = 7 0 Hz, 2H) , 3 86 ppm (dt, J = 5 5 et 7 0 Hz, 2H) , de 7 15 à 7 35 ppm (m, 5H) , de 7 35 à 7 50 ppm (m, 5H) , 7 64 ppm, (s, 1H) , 8 37 ppm (s, 1H) , 10 14 ppm (t, J = 5 5 Hz, 1H) , 10 97 ppm (s, 1H) , 12 73 ppm (s, 1H)

Exemple C1 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-[3-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-propyl]-urea

Étape1

A 3878 mg de 3-amino-5-phenyl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazole dans 2 ml de chlorure de méthylène, sont ajoutés successrvement 62µl de

pyridine et 125µl de chloroformate d'éthyle. Après 75 mn la réaction est terminée
Après hydrolyse, extraction et évaporation, on obtient 571 mg carbamate brut de (6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid ethyle ester

Etape2

- 5 A 106mg du carbamate précédent dans 2.5 ml de trifluorotoluene, on ajoute 377 mg de 3-aminopropyl-1-méthyl piperazine et l'on conduit la réaction sous micro-ondes 20 mn à 200°C. Après purification par LC/MS préparative (acétonitrile/tampon pH=9) on obtient 60 mg de 1-[6-Chloro-5-phenyl-1-(2-triméthylsilanyl-ethoxyméthyl)-1H-indazol-3-yl]-3-[3-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-propyl]-urea

10 Etape3

Le composé précédent est repris dans 2 ml d'un mélange 1/1 MeOH/HCl2N est porté au reflux 3h

RMN¹H [DMSO-d6] 1,63(2H,m), 2,18(3H,s),2,33(10H,m),3,21(2H,m),7,36-7,48(5H,m),

- 15 7,58(1H,s),7,66(1H,t,J=5,5Hz),8,08(1H,s),9,37(1H,s)12,70(1H,s)

Exemple C2 à C19

Les produit C2 à C19sont obtenus de manière équivalente au produit C1

N°	Nom	Produit de départ	Temps de rétention/ [M+H] ⁺	RMN DMSO-d6
C2	1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-urea	3-imidazol-propyl-1 amine	3/ 395	2,05 ppm (m, 2H) , 3,24 ppm (m, 2H) , 4,25 ppm (t,J = 6 Hz, 2H) , de 7,38 à 7,49 ppm (m, 5H) , 7,61 ppm (s, 1H) , 7,69 ppm (sl, 1H) , 7,76 ppm (d,J = 5,5 Hz, 1H) , 7,83 ppm (sl, 1H) ,

				8,08 ppm (s, 1H) , 9,19 ppm (s, 1H) , 9,53 ppm (s, 1H) , 12,53 ppm (sl, 1H)
C4	1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(2-hydroxyethyl)-urea	Ethanol-amine	3 36/ 331	3,27 ppm (m, 2H) , 3,49 ppm (t, J = 6,5 Hz, 2H) , de 7,38 à 7,50 ppm (m, 5H) , 7,59 ppm (s, 1H) , 7,83 ppm (l, 1H) , 8,10 ppm (s, 1H) , 9,49 ppm (s, 1H) , 12,50 ppm (sl, 1H)
C5	1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-urea	(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl-amine	2 52/ 427	
C6	Pyrrolidine-1-carboxylic acid (6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide	pyrrolidine	4/ 340	1,84 ppm (m, 4H) , 3,37 ppm (m, 4H) , de 7,37 à 7,49 ppm (m, 5H) , 7,61 ppm (s, 1H) , 7,72 ppm (s, 1H) , 8,80 ppm (s, 1H) , 12,62 ppm (s, 1H)
C7	(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid methyl ester	Chloroformate de méthyle	4 1/ 302	3,66 ppm (s, 3H) , de 7,33 ppm à 7,49 ppm (m, 5H) , 7,65 ppm (s, 1H) , 7,78 ppm (s, 1H) , 10,1 ppm (s, 1H) , 12,80 ppm (s, 1H)
C8	(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea	Ammoniaque	3 39/ 287	6,89 ppm (sl, 2H) , de 7,37 ppm à 7,49 ppm (m, 5H) , 7,59 ppm (s, 1H) , 8,09 ppm

				(s, 1H) , 9,37 ppm (s, 1H) , 12,51 ppm (sl, 1H)
C9	(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid benzyl ester	Chloroformate de benzyle	4 5/ 378	5,14 ppm (s, 2H) , de 7,29 à 7,49 ppm (m, 10H) , 7,65 ppm (s, 1H) , 7,76 ppm (s, 1H) , 10,08 ppm (sl, 1H) , 10,77 ppm (sl, 1H)
C10	(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid allyl ester	Chloroformate d'allyle	4 4/ 328	4,61 ppm (dl, J = 5Hz, 2H) , 5,21 ppm (dl, H = 11Hz, 1H) , 5,34 ppm (dl, J = 17,5 Hz, 1H) , 5,96 ppm (m, 1H) , de 7,39 à 7,49 ppm (m, 5H) , 7,65 ppm (s, 1H) , 7,78 ppm (s, 1H) , 10,06 ppm (sl, 1H) , 12,76 ppm (sl, 1H)
C11	(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid isobutyl ester	Chloroformate d'isobutyle	4 55/ 344	0,90 ppm (d, J = 6,5 Hz, 6H) , 1,90 ppm (m, 1H) , 3,86 ppm (d, J = 6,5 Hz, 2H) , de 7,38 ppm à 7,49 ppm (m, 5H) , 7,66 ppm (s, 1H) , 7,79 ppm (s, 1H) , 9,93 ppm (sl, 1H) , 12,93 ppm (sl, 1H)
C12	Piperidine-1-carboxylic acid (6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide	piperidine	3.92/ 355	1,40 ppm (m, 4H) , 1,60 ppm (m, 2H) , 3,43 ppm (m, 4H) , de 7,37 ppm à 7,50 ppm (m, 5H) , 7,61 ppm (s, 1H) , 7,62 ppm (s, 1H) , 9,07 ppm (s, 1H) , 12,62 ppm (s, 1H)

C13	1-(3-Azetidin-1-yl-propyl)-3-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea	Azetidine (double addition)		1,50 ppm (m, 2H) , 2,02 ppm (m, 1H) , 3,20 ppm (m, 2H) , 2,54 ppm (masqué, 2H) , 3,27 ppm (masqué, 4H) , de 7,35 ppm à 7,50 ppm (m, 5H) , 7,59 ppm (s, 1H) , 7,72 ppm (tl, J = 6 Hz, 1H) , 8,09 ppm (s, 1H) , 9,44 ppm (s, 1H) , 12,50 ppm (s, 1H)
C14	1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3-chloro-propyl)-urea	Azetidine (ouverture HCl)	4.26/ 363	1,94 ppm (m, 2H) , 3,30 ppm (masqué, 2H) , 3,60 ppm (tl, J = 6,5 Hz, 2H) , de 7,38 ppm à 7,50 ppm (m, 5H) , 7,58 ppm (s, 1H) , 7,60 ppm (tl, J = 6 Hz, 1H) , 8,07 ppm (s, 1H) , 9,40 ppm (s, 1H) , 12,41 ppm (s, 1H)
C15	1-(6,7-Difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-urea	3-imidazol-1-yl-propyl amine		1 94 ppm (m, 2H) , 3 18 ppm (q, J = 6 5 Hz, 2H) , 4 02 ppm (t, J = 6 5 Hz, 2H) , 6 89 ppm (s, 1H) , 7.21 ppm (s, 1H) , 7 42 ppm (tl, J = 7 5 Hz, 1H) , 7 50 ppm (tl, J = 7 5 Hz, 2H) , 7 55 ppm (dl, J = 7 5 Hz, 2H), 7 65 ppm (s, 1H) , 7 73 ppm (tl, J = 6 5 Hz, 1H) , 8 05 ppm (d, J = 6 0 Hz, 1H) , 9 58 ppm (s, 1H)

C16	1-(3-Amino-propyl)-3-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea	3-Amino-propyl amine	2 74/ 344	1,77 ppm (m, 2H) , 2,81 ppm (m, 2H) , 3,28 ppm (m, 2H) , de 7,38 ppm à 7,50 ppm (m, 5H) , 7,60 ppm (s, 1H) , 7,81 ppm (m, 3H), 8,08 ppm (s, 1H) , 9,54 ppm (s, 1H) , 12,54 ppm (s, 1H)
C17	1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-[4-(4-pyridin-3-yl-imidazol-1-yl)-butyl]-urea	4-(4-pyridin-3-yl-imidazol-1-yl)-butyl amine	2 95/ 486	1,51 ppm (m, 2H) , 1,90 ppm (m, 2H) , 3,26 ppm (m, 2H) , 4,23 ppm (t, J = 7 Hz, 2H) , de 7,37 ppm à 7,49 ppm (m, 5H) , 7,58 ppm (s, 1H) , 7,75 ppm (m, 2H) , 8,08 ppm (s, 1H) , 8,37 ppm (d, J = 2 Hz, 1H) , 8,47 ppm (m, 1H) , 8,69 ppm (dd, J = 1,5 - 5 Hz, 1H) , 9,00 ppm (sl, 1H) , 9,12 ppm (d, J = 2 Hz, 1H) , 9,48 ppm (s, 1H) , 12,40 ppm (sl, 1H)
C18	1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-urea	2-pyrrolidin-1-yl-ethyl-amine	2 8/ 384	1,83 ppm (m, 2H) , 1,99 ppm (m, 2H) , 3,03 ppm (m, 2H) , 3,28 ppm (m, 2H) , 3,56 ppm (masqué, 4H) , de 7,36 ppm à 7,49 ppm (m, 5H) , 7,61 ppm (s, 1H) , 7,80 ppm (tl, J = 5,5 Hz, 1H) , 8,08 ppm (s, 1H) , 9,65 ppm (s, 1H) , 10,02 ppm (sl,

				1H) , 12,62 ppm (sl, 1H)
C19	2,5-Dimethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid (6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide	2,5-Dimethyl-pyrrolidine	4 08/ 369	1,10 et 1,21 ppm (dJ = 7 Hz, 6H) , 1,50 et 1,61 ppm (m, 2H) , 1,99 et 2,12 ppm (m, 2H) , 4,03 et 4,15 ppm (m, 2H) , de 7,36 à 7,49 ppm (m, 5H) , 7,60 ppm (s, 1H) , 7,67 et 7,69 ppm (s, 1H) , 8,52 et 8,66 ppm (s, 1H) , 12,60 ppm (sl, 1H)

Exemple D1 N-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-acetamidine

A 50 mg de 3-amino-6-chloro-5-phényl-1H-indazole dans 3 ml d'acetonitrile et 12 mg d'acide acétique, on ajoute 33 mg d'acétyle imidate de méthyle La réaction est placée sous micro ondes pendant 5 mn à 180°C Après traitements habituels, et purification sur silice, on obtient 35 mg de N-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-acetamidine.

Exemples D2 à D4

Les produits ci-dessous ont été obtenus de manière équivalente à D1

N°	Nom	Produit de départ	Temps de rétention/ [M+H] ⁺	RMN
D2	N-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-6-methoxy-pyrazine-2-carboxamide	6-methoxy-pyrazine-2-ethoxyimide	3 61/ 379	4,08 ppm (s, 3H) , de 7,40 à 7,50 ppm (m, 5H) , 7,68 ppm (s, 1H) , 7,93 ppm (s, 1H) , 8,24 ppm (sl, 1H) , 8,43 ppm (s, 1H) , 8,69 ppm (sl,

				1H), 9,27 ppm (s, 1H), 12,80 ppm (sl, 1H)
D3	N-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-benzamidine	Phenyle ethoxymidate	3 42/ 347/	de 7,36 ppm à 7,50 ppm (m, 8H) , 7,64 ppm (s, 1H) , 7,80 ppm (s, 1H) , 8,12 ppm (m, 2H) , 8,24 ppm (sl, 1H) , 8,76 ppm (sl, 1H) , 12,60 ppm (sl, 1H)
D4	N-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-pyridine-2-carboxamidine	pyridyle-2 ethoxymidate		De 7 35 à 7 50 ppm (m, 5H) , 7 54 ppm (dd, J = 5 0 et 7 5 Hz, 1H) , 7 67 ppm (s, 1H), 7 87 ppm (s,1H) , 7 94 ppm (dt, J = 1 5 et 7 5 Hz, 1H) , 8 30 ppm (sl, 1H) , 8 58 ppm (d, J = 7 5 Hz, 1H) , 8 64 ppm (sl, 1H) , 8 58 ppm (dd, J = 1 5 et 5 0 Hz, 1H) , 12 70 ppm (sl, 1H)

Exemple E1 N-(6-chloro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-3-méthoxy-benzènesulfonamide

Etape 1 0 236cm³ de pyridine et 26 5 mg de chlorure de 3-méthoxyphényl sulfonyl sont additionnés à une solution de 54 1 mg de 3-amino-5-phenyl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazole dans 2ml de chlorure de méthylène. Le milieu

réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante puis évaporé. La purification du brut par chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/acétone (98/2, v/v)) permet d'obtenir 70mg de 1N-[6-chloro-5-phényl-1-(2-triméthylsilyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-3-yl]-3-méthoxy-benzènesulfonamide

5 (mousse incolore)

Spectre de masse 546[M+H]⁺, temps de rétention 4 24 minutes

RMN¹H [DMSO-d₆] 10 96 (1H, s), 7 37 (1H, s), 7 58 (1H, s), 7 30-7 55 (8H, m), 7 17 (1H, dd), 5 63 (2H, s), 3 74 (3H, s), 3 38 (2H, t, J=8Hz), 0 74 (2H, t, J=8Hz), -0 12 (9H, s)

10 *Etape 2* 1 cm³ de HCl 2N est additionné à une solution de 10 8mg de 1N-[6-chloro-5-phényl-1-(2-triméthylsilyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-3-yl]-3-méthoxy-benzènesulfonamide dans 1cm³ de méthanol Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures, 1 heure à reflux puis évaporé. Le solide obtenu est séché sous vide pour donner 8mg de N-(6-chloro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-3-méthoxy-benzènesulfonamide (solide incolore)

15 Spectre de masse 414[M+H]⁺, temps de rétention 4 04 minutes

RMN¹H [DMSO-d₆] 12 90 (1H, s large), 10 74(1H, s large), 7 67 (1H, s), 7 31-7 56 (10H, s), 7.20 (1H, dd), 3 77 (3H, s)

20 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

25 Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances

autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable

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

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

L'invention a pour objet les composés et leur utilisation d'aminobenzodiazoles de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et traiter les maladies pouvant résulter d'une activité anormale de kinases comme par exemple celles impliquées dans les maladies

neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer, Comme activité anormale de kinase on peut citer par exemple celle de la PI3K, Akt, GSK3bêta, des CDK's

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

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

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

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention

EXEMPLE A

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

- Composé de formule (I)	50 mg
- Cellulose.	18 mg

	- Lactose	55 mg
	- Silice colloïdale	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.	10 mg
	- Talc.	10 mg
5	- Stéarate de magnésium	1 mg

EXEMPLE B

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

	- Composé de formule (I)	50 mg
10	- Lactose.	104 mg
	- Cellulose.	40 mg
	- Polyvidone.	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique	22 mg
	- Talc	10 mg
15	- Stéarate de magnésium	2 mg
	- Silice colloïdale	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q s p 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg	

EXEMPLE C

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

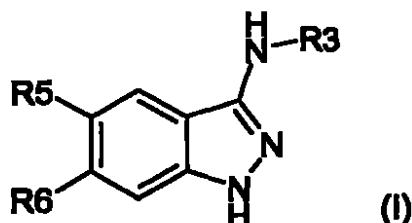
	- Composé de formule (I)	10 mg
	- Acide benzoïque.	80 mg
	- Alcool benzylique	0,06 ml
25	- Benzoate de sodium.	80 mg

- Ethanol à 95 %	0,4 ml
- Hydroxyde de sodium	24 mg
- Propylène glycol	1,6 ml
- Eau.	q s p 4 ml

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

REVENDICATIONS

1 Composés de formule (I) dans laquelle



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

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

R1, R2, R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-
 25 6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-

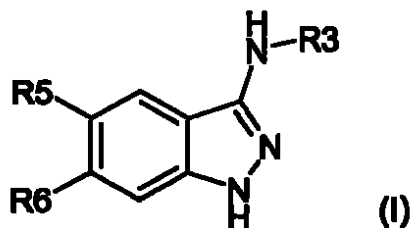
6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,

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

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

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

2 Composés de formule (I) dans laquelle



15

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

R5 est un aryle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ,

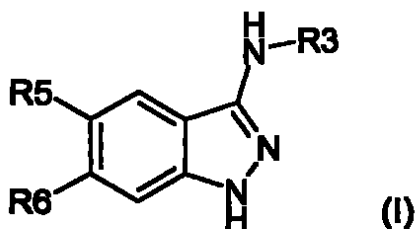
R6 est un radical halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO₂, NH₂, NMe₂ ,

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

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

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

3 Composés de formule (I) dans laquelle



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

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

- R5 est un phényl éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle ,

R6 est un radical halogène, méthyle, cyclopropyle, CN, OH, méthoxy, trifluorométhyle, éthylényle, acétylényle, trifluorométhoxy, NO₂, NH₂, NMe₂ ,

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

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

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

4 Composé selon la revendication 1 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi

- 20 N-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmethyl)-6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-(3,3-dimethylbutyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-(3-phenylpropyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-(cyclopentylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

- 25 6-chloro-N-[3-(methylthio)propyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-(phenylethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-(cyclohexylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

- 6-chloro-N-propyl-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine, hydrate
- 6-chloro-N-(4,4,4-trifluorobutyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 5 6-chloro-N-(phenylmethyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-[(4-cyanophenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- N-[(4-chlorophenyl)methyl]-6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-[(3-methoxyphenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 10 N-[4-[[[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]amino]methyl]phenyl]-acetamide
- 6-chloro-N-[(3,5-dichlorophenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-5-phenyl-N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-[(4-fluorophenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-[3-(4-methylphenoxy)phenylmethyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 15 N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl)-6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-5-phenyl-N-[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-5-phenyl-N-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-[(6-methoxy-2-naphthalenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-[(pentafluorophenyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 20 6-chloro-N-[[4-(methylthio)phenyl]methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- N-[(4-chloro-3-fluorophenyl)methyl]-6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-5-phenyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-5-phenyl-N-(3-thienylmethyl)-1H-indazol-3-amine
- N-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2ylmethyl)-6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

N-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl)-6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

N-([2,2'-bithiophen]-5-ylmethyl)-6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

5 6-chloro-5-phenyl-N-[[1-(phenylmethyl)-1H-imidazol-2-yl]methyl]- 1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-[[1-methyl-1H-imidazol-2-yl]methyl]-5-phenyl- 1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-[(1-methyl-1H-indol-3-yl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-[(5-methyl-2-furanyl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-5-phenyl-N-(1H-pyrrol-2-ylmethyl)-1H-indazol-3-amine

10 6-chloro-5-phenyl-N-(1H-imidazol-2-yl)methyl]- 1H-indazol-3-amine

6-chloro-5-phenyl-N-(1H-imidazol-4-yl)methyl]- 1H-indazol-3-amine

6-chloro-5-phenyl-N-(1H-pyrazol-3-ylmethyl)-1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-[[2-methyl-1H-imidazol-4-yl]methyl]-5-phenyl- 1H-indazol-3-amine

15 6-chloro-N-[(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-5-phenyl-N-[[2-phenyl-1H-imidazol-4-yl]methyl]- 1H-indazol-3-amine

6-chloro-N-[[5-(4-chlorophenyl)-2-furanyl]methyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

6-chloro-5-phenyl-N-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl]-1H-indazol-3-amine

20 4-[5-[[[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]amino]methyl]-2-furanyl]-Benzenesulfonamide

6-chloro-5-phenyl-N-(3-thienylmethyl)-1H-indazol-3-amine

6-chloro-5-phenyl-N-[[2-phenyl-1H-imidazol-4-yl]methyl]- 1H-indazol-3-amine

2-[[[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]amino]methyl]-5-(methylthio)-1H-imidazole-4-carboxylate d'éthyle

- 6-chloro-5-phenyl-N-[[5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-furanyl]methyl]-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-5-phenyl-N-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 5 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(3,5-dichlorophenyl)- Urée
- N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(2-propenyl)- Urée
- N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(phenylmethyl)- Urée
- N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-4-(phenoxyphenyl)- Urée
- N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-[(4-methoxyphenyl)methyl]- Urée
- 10 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-[4-(trifluoromethyl)phenyl]- Urée
- N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-methoxyphenyl)- Urée
- N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-cyclohexyl- Urée
- N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-propyl- Urée
- N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-chlorophenyl)- Urée
- 15 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-fluorophenyl)- Urée
- N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-N'-tricyclo[3 3 1 13,7]dec-1-yl- Urée
- N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-(4-methylphenyl)- Urée
- N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-methyl- Benzenesulfonamide
- N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-Methanesulfonamide
- 20 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-2-propanesulfonamide
- N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanesulfonamide
- N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenesulfonamide
- N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]- Benzenesulfonamide
- N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-(trifluoromethyl)-Benzenesulfonamide

- N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-5-(3-isoxazolyl)-2-thiophenesulfonamide
- N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-fluoro-Benzenesulfonamide
- N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-methoxy-Benzenesulfonamide
- N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-Benzenemethanesulfonamide
- 5 N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonamide
- N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-(1,1-dimethylethyl)-Benzenesulfonamide
- N-[4-[[[(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)amino]sulfonyl]phenyl]-Acetamide
- N-[6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl]-4-methyl-Benzenemethanesulfonamide
- 6-chloro-N-(pentafluorophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 10 6-chloro-N-(3,4-difluorophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-5-phenyl-N-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-5-phenyl-N-(2,4,6-trifluorophenyl)-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-(4-fluorophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 15 6-chloro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-(3-methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 20 6-chloro-N-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N,5-diphenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-(1-pyridinyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine
- 6-chloro-N-(2-pyridinyl)-5-phenyl-1H-indazol-3-amine

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

5 Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi

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

3-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-ylamino)-thiophene-2-carbonitrile

(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-pyridin-2-yl-amine

(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-(5-nitro-pyridin-2-yl)-amine

(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-amine

10 N-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-N'-phenyl- Urée

1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(4-ethoxy-phenyl)-urea

1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3,4-dichloro-phenyl)-urea

3-[3-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-ureido]-propionic acid methyl ester

1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(4-dimethylamino-phenyl)-urea

15 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-isopropyl-urea

1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-cyclohexyl-urea

1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea

1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-urea

1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea

20 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-urea

1-Benzyl-3-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea

1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-phenethyl-thiourea

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

1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-urea

25 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(2-hydroxy-ethyl)-urea

- 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-urea
 Pyrrolidine-1-carboxylic acid (6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide
 (6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid methyl ester
 (6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea
- 5 (6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid benzyl ester
 (6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid allyl ester
 (6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-carbamic acid isobutyl ester
 Piperidine-1-carboxylic acid (6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide
 1-(3-Azetidin-1-yl-propyl)-3-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea
- 10 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3-chloro-propyl)-urea
 1-(6,7-Difluoro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-urea
 1-(3-Amino-propyl)-3-(6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-urea
 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-[4-(4-pyridin-3-yl-imidazol-1-yl)-butyl]-urea
- 15 1-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-urea
 2,5-Dimethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid (6-chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-amide
 N-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-acetamidine
 N-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-6-methoxy-pyrazine-2-carboxamidine
- 20 N-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-benzamidine
 N-(6-Chloro-5-phenyl-1H-indazol-3-yl)-pyridine-2-carboxamidine
 N-(6-chloro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-3-méthoxy-benzènesulfonamide
- son racémique, ses énantiomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables

- 6 Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 utilisé pour préparer un médicament.
- 7 Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu pharmaceutiquement acceptable, un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 5
- 8 Médicament selon la revendication 7 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies dans lesquelles une phosphorylation de la protéine Tau est observée.
- 9 Médicament selon la revendication 6 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies neurodégénératives, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer
- 10 Médicament selon la revendication 9 caractérisé par le fait que la maladie neurodégénérative est soit la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale ou la maladie de Pick.
- 11 Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 et pour lequel R3 est (1-6C)alkyle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, polycycloalkyles, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle et R1, R2, sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs

- substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, à partir d'un dérivé de formule (I) où R₃ est H, d'un dérivé R₁CHO et du triacétoxyborohydrure de sodium dans du dichlorométhane et transforme éventuellement le produit obtenu en sel pharmaceutiquement acceptable
- 12 Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 et pour lequel R₃ est CONR₁R₂, R₁, R₂, sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy à partir de OCNR₁ et d'un dérivé de formule (I) où R₃ est H dans du tétrahydrofurane et transforme éventuellement le produit obtenu en sel pharmaceutiquement acceptable
- 13 Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 et pour lequel R₃ est SO₂R₁ et R₁ est un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy à partir de d'un chlorure de sulfonyle R₁SO₂Cl et d'un dérivé de formule (I) où R₃ est H dans du dichlorométhane en présence d'une base et transforme éventuellement le composé obtenu en sel pharmaceutiquement acceptable.
- 14 A titre de produits intermédiaires
- 3-amino-5-phenyl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazole
- N-[[5-phenyl-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide
- 25 N-[[5-bromo-6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide
- N-[[6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide

2

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 22601 A (KAY DAVID ,BINCH HAYLEY (GB), GOLEC JULIAN (GB), KNEGTEL RONALD (G) 21 March 2002 (2002-03-21) claims voir formules II-2, II-4, II-5, II-6 page 46, table 1	1-14
E	WO 03 078403 A (AVENTIS PHARMA SA ,HALLEY FRANCK (FR), ROONEY THOMAS (FR), DUTRUC-) 25 September 2003 (2003-09-25)	1-14
X	examples 25,58,62	14
X	claims	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/02633

48

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0222603	A	21-03-2002	AU 9091201 A	26-03-2002
			AU 9091401 A	26-03-2002
			AU 9094401 A	26-03-2002
			AU 9101301 A	26-03-2002
			AU 9267001 A	26-03-2002
			AU 9455801 A	26-03-2002
			AU 9687101 A	26-03-2002
			AU 9687501 A	26-03-2002
			BR 0114088 A	17-06-2003
			CA 2422299 A1	21-03-2002
			CA 2422354 A1	21-03-2002
			CA 2422367 A1	21-03-2002
			CA 2422371 A1	21-03-2002
			CA 2422377 A1	21-03-2002
			CA 2422378 A1	21-03-2002
			CA 2422379 A1	21-03-2002
			CA 2422380 A1	21-03-2002
			CN 1469874 T	21-01-2004
			CN 1469875 T	21-01-2004
			CN 1473161 T	04-02-2004
			EP 1317447 A1	11-06-2003
			EP 1317444 A1	11-06-2003
			EP 1317448 A1	11-06-2003
			EP 1318997 A1	18-06-2003
			EP 1317449 A1	11-06-2003
			EP 1317450 A1	11-06-2003
			EP 1317452 A1	11-06-2003
			EP 1318814 A2	18-06-2003
			HU 0302172 A2	29-09-2003
			HU 0302173 A2	29-09-2003
			HU 0302411 A2	28-11-2003
			NO 20031188 A	13-05-2003
			NO 20031189 A	13-05-2003
			NO 20031190 A	13-05-2003
			NO 20031191 A	13-05-2003
			WO 0222603 A1	21-03-2002
			WO 0222601 A1	21-03-2002
			WO 0222604 A1	21-03-2002
			WO 0222605 A1	21-03-2002
			WO 0222606 A1	21-03-2002
			WO 0222607 A1	21-03-2002
			WO 0222608 A1	21-03-2002
			WO 0222602 A2	21-03-2002
			US 2003073687 A1	17-04-2003
			US 2003083327 A1	01-05-2003
			US 2003064981 A1	03-04-2003
			US 2003064982 A1	03-04-2003
			US 2003055044 A1	20-03-2003
			US 2003078166 A1	24-04-2003
WO 0250065	A	27-06-2002	AU 3116602 A	01-07-2002
			AU 3404702 A	01-07-2002
			AU 9091201 A	26-03-2002
			AU 9091401 A	26-03-2002
			AU 9094401 A	26-03-2002
			AU 9101301 A	26-03-2002
			AU 9267001 A	26-03-2002
			AU 9455801 A	26-03-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/02633

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0250065	A	AU 9687101 A	26-03-2002
		AU 9687501 A	26-03-2002
		BR 0114088 A	17-06-2003
		BR 0116411 A	11-11-2003
		BR 0116493 A	30-09-2003
		CA 2422299 A1	21-03-2002
		CA 2422354 A1	21-03-2002
		CA 2422367 A1	21-03-2002
		CA 2422371 A1	21-03-2002
		CA 2422377 A1	21-03-2002
		CA 2422378 A1	21-03-2002
		CA 2422379 A1	21-03-2002
		CA 2422380 A1	21-03-2002
		CA 2432129 A1	25-07-2002
		CA 2432131 A1	01-08-2002
		CA 2432132 A1	01-08-2002
		CA 2432222 A1	15-08-2002
		CA 2432223 A1	06-09-2002
		CA 2432303 A1	29-08-2002
		CA 2432799 A1	27-06-2002
		CA 2432872 A1	27-06-2002
		CN 1469874 T	21-01-2004
		CN 1469875 T	21-01-2004
		CN 1473161 T	04-02-2004
		EP 1345922 A1	24-09-2003
		EP 1355905 A1	29-10-2003
		EP 1317447 A1	11-06-2003
		EP 1317444 A1	11-06-2003
		EP 1317448 A1	11-06-2003
		EP 1318997 A1	18-06-2003
		EP 1317449 A1	11-06-2003
		EP 1317450 A1	11-06-2003
		EP 1317452 A1	11-06-2003
		EP 1318814 A2	18-06-2003
		EP 1345925 A2	24-09-2003
		EP 1345928 A2	24-09-2003
		EP 1345926 A2	24-09-2003
		EP 1353916 A2	22-10-2003
		EP 1345929 A2	24-09-2003
		EP 1345927 A1	24-09-2003
		HU 0302172 A2	29-09-2003
WO 0250066	A	27-06-2002	
		AU 3116602 A	01-07-2002
		AU 3404702 A	01-07-2002
		AU 9091201 A	26-03-2002
		AU 9091401 A	26-03-2002
		AU 9094401 A	26-03-2002
		AU 9101301 A	26-03-2002
		AU 9267001 A	26-03-2002
		AU 9455801 A	26-03-2002
		AU 9687101 A	26-03-2002
		AU 9687501 A	26-03-2002
		BR 0114088 A	17-06-2003
		BR 0116411 A	11-11-2003
		BR 0116493 A	30-09-2003
		CA 2422299 A1	21-03-2002
		CA 2422354 A1	21-03-2002
		CA 2422367 A1	21-03-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/02633

49

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0250066	A	CA 2422371 A1	21-03-2002
		CA 2422377 A1	21-03-2002
		CA 2422378 A1	21-03-2002
		CA 2422379 A1	21-03-2002
		CA 2422380 A1	21-03-2002
		CA 2432129 A1	25-07-2002
		CA 2432131 A1	01-08-2002
		CA 2432132 A1	01-08-2002
		CA 2432222 A1	15-08-2002
		CA 2432223 A1	06-09-2002
		CA 2432303 A1	29-08-2002
		CA 2432799 A1	27-06-2002
		CA 2432872 A1	27-06-2002
		CN 1469874 T	21-01-2004
		CN 1469875 T	21-01-2004
		CN 1473161 T	04-02-2004
		EP 1345922 A1	24-09-2003
		EP 1355905 A1	29-10-2003
		EP 1317447 A1	11-06-2003
		EP 1317444 A1	11-06-2003
		EP 1317448 A1	11-06-2003
		EP 1318997 A1	18-06-2003
		EP 1317449 A1	11-06-2003
		EP 1317450 A1	11-06-2003
		EP 1317452 A1	11-06-2003
		EP 1318814 A2	18-06-2003
		EP 1345925 A2	24-09-2003
		EP 1345928 A2	24-09-2003
		EP 1345926 A2	24-09-2003
		EP 1353916 A2	22-10-2003
		EP 1345929 A2	24-09-2003
		EP 1345927 A1	24-09-2003
		HU 0302172 A2	29-09-2003
WO 0222601	A	21-03-2002	
		AU 9091201 A	26-03-2002
		AU 9091401 A	26-03-2002
		AU 9094401 A	26-03-2002
		AU 9101301 A	26-03-2002
		AU 9267001 A	26-03-2002
		AU 9455801 A	26-03-2002
		AU 9687101 A	26-03-2002
		AU 9687501 A	26-03-2002
		BR 0114088 A	17-06-2003
		CA 2422299 A1	21-03-2002
		CA 2422354 A1	21-03-2002
		CA 2422367 A1	21-03-2002
		CA 2422371 A1	21-03-2002
		CA 2422377 A1	21-03-2002
		CA 2422378 A1	21-03-2002
		CA 2422379 A1	21-03-2002
		CA 2422380 A1	21-03-2002
		CN 1469874 T	21-01-2004
		CN 1469875 T	21-01-2004
		CN 1473161 T	04-02-2004
		EP 1317447 A1	11-06-2003
		EP 1317444 A1	11-06-2003
		EP 1317448 A1	11-06-2003
		EP 1318997 A1	18-06-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/02633

Patent document cited in search report -1	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0222601 A		EP 1317449 A1	11-06-2003
		EP 1317450 A1	11-06-2003
		EP 1317452 A1	11-06-2003
		EP 1318814 A2	18-06-2003
		HU 0302172 A2	29-09-2003
		HU 0302173 A2	29-09-2003
		HU 0302411 A2	28-11-2003
		NO 20031188 A	13-05-2003
		NO 20031189 A	13-05-2003
		NO 20031190 A	13-05-2003
		NO 20031191 A	13-05-2003
		WO 0222603 A1	21-03-2002
		WO 0222601 A1	21-03-2002
		WO 0222604 A1	21-03-2002
		WO 0222605 A1	21-03-2002
		WO 0222606 A1	21-03-2002
		WO 0222607 A1	21-03-2002
		WO 0222608 A1	21-03-2002
		WO 0222602 A2	21-03-2002
		US 2003073687 A1	17-04-2003
		US 2003083327 A1	01-05-2003
		US 2003064981 A1	03-04-2003
		US 2003064982 A1	03-04-2003
		US 2003055044 A1	20-03-2003
		US 2003078166 A1	24-04-2003
WO 03078403 A	25-09-2003	FR 2836915 A1	12-09-2003
		WO 03078403 A2	25-09-2003
		US 2004014802 A1	22-01-2004

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D231/56 C07D403/12 C07D401/12 A61K31/416 A61P25/28
A61P25/16 A61P3/00 A61P9/12 A61P35/00 A61P37/04

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

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

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 02 22603 A (GOLEC JULIAN ,BEBBINGTON DAVID (GB), DAVIES ROBERT (US), VERTEX PH) 21 mars 2002 (2002-03-21) page 8, ligne 8 - ligne 15 revendications	1-14
A	WO 02 50065 A (EVERITT SIMON ,KAY DAVID (GB), KNEGTEL RONALD (GB), PATEL SANJAY () 27 juin 2002 (2002-06-27) page 58, ligne 6 - ligne 21, revendication 1 revendications 19-39	1-14
	-/-	



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



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 février 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/03/2004

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

Office Européen des Brevets, P.B. 6518 Patanlaan 2
NL - 2220 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-6040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

Schmid, J-C

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 02 50066 A (PIERARD FRANCOISE, GOLEC JULIAN (GB), BEBBINGTON DAVID (GB), CHARR) 27 juin 2002 (2002-06-27) page 8, ligne 7 - ligne 16, revendication 1 revendications 17-30	1-14
X	WO 02 22601 A (KAY DAVID, BINCH HAYLEY (GB), GOLEC JULIAN (GB), KNEGTEL RONALD (G) 21 mars 2002 (2002-03-21) revendications voir formules II-2, II-4, II-5, II-6 page 46, tableau 1	1-14
E	WO 03 078403 A (AVENTIS PHARMA SA, HALLEY FRANCK (FR), ROONEY THOMAS (FR), DUTRUC-)	1-14
X	25 septembre 2003 (2003-09-25) exemples 25, 58, 62	14
X	revendications	1-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/02633

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
NO 0222603	A	21-03-2002	AU 9091201 A	26-03-2002
			AU 9091401 A	26-03-2002
			AU 9094401 A	26-03-2002
			AU 9101301 A	26-03-2002
			AU 9267001 A	26-03-2002
			AU 9455801 A	26-03-2002
			AU 9687101 A	26-03-2002
			AU 9687501 A	26-03-2002
			BR 0114088 A	17-06-2003
			CA 2422299 A1	21-03-2002
			CA 2422354 A1	21-03-2002
			CA 2422367 A1	21-03-2002
			CA 2422371 A1	21-03-2002
			CA 2422377 A1	21-03-2002
			CA 2422378 A1	21-03-2002
			CA 2422379 A1	21-03-2002
			CA 2422380 A1	21-03-2002
			CN 1469874 T	21-01-2004
			CN 1469875 T	21-01-2004
			CN 1473161 T	04-02-2004
			EP 1317447 A1	11-06-2003
			EP 1317444 A1	11-06-2003
			EP 1317448 A1	11-06-2003
			EP 1318997 A1	18-06-2003
			EP 1317449 A1	11-06-2003
			EP 1317450 A1	11-06-2003
			EP 1317452 A1	11-06-2003
			EP 1318814 A2	18-06-2003
			HU 0302172 A2	29-09-2003
			HU 0302173 A2	29-09-2003
			HU 0302411 A2	28-11-2003
			NO 20031188 A	13-05-2003
			NO 20031189 A	13-05-2003
			NO 20031190 A	13-05-2003
			NO 20031191 A	13-05-2003
			WO 0222603 A1	21-03-2002
			WO 0222601 A1	21-03-2002
			WO 0222604 A1	21-03-2002
			WO 0222605 A1	21-03-2002
			WO 0222606 A1	21-03-2002
			WO 0222607 A1	21-03-2002
			WO 0222608 A1	21-03-2002
			WO 0222602 A2	21-03-2002
			US 2003073687 A1	17-04-2003
			US 2003083327 A1	01-05-2003
			US 2003064981 A1	03-04-2003
			US 2003064982 A1	03-04-2003
			US 2003055044 A1	20-03-2003
			US 2003078166 A1	24-04-2003
NO 0250065	A	27-06-2002	AU 3116602 A	01-07-2002
			AU 3404702 A	01-07-2002
			AU 9091201 A	26-03-2002
			AU 9091401 A	26-03-2002
			AU 9094401 A	26-03-2002
			AU 9101301 A	26-03-2002
			AU 9267001 A	26-03-2002
			AU 9455801 A	26-03-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/02633

Document breveté ou rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0250065 A		AU 9687101 A	26-03-2002
		AU 9687501 A	26-03-2002
		BR 0114088 A	17-06-2003
		BR 0116411 A	11-11-2003
		BR 0116493 A	30-09-2003
		CA 2422299 A1	21-03-2002
		CA 2422354 A1	21-03-2002
		CA 2422367 A1	21-03-2002
		CA 2422371 A1	21-03-2002
		CA 2422377 A1	21-03-2002
		CA 2422378 A1	21-03-2002
		CA 2422379 A1	21-03-2002
		CA 2422380 A1	21-03-2002
		CA 2432129 A1	25-07-2002
		CA 2432131 A1	01-08-2002
		CA 2432132 A1	01-08-2002
		CA 2432222 A1	15-08-2002
		CA 2432223 A1	06-09-2002
		CA 2432303 A1	29-08-2002
		CA 2432799 A1	27-06-2002
		CA 2432872 A1	27-06-2002
		CN 1469874 T	21-01-2004
		CN 1469875 T	21-01-2004
		CN 1473161 T	04-02-2004
		EP 1345922 A1	24-09-2003
		EP 1355905 A1	29-10-2003
		EP 1317447 A1	11-06-2003
		EP 1317444 A1	11-06-2003
		EP 1317448 A1	11-06-2003
		EP 1318997 A1	18-06-2003
		EP 1317449 A1	11-06-2003
		EP 1317450 A1	11-06-2003
		EP 1317452 A1	11-06-2003
		EP 1318814 A2	18-06-2003
		EP 1345925 A2	24-09-2003
		EP 1345928 A2	24-09-2003
		EP 1345926 A2	24-09-2003
		EP 1353916 A2	22-10-2003
		EP 1345929 A2	24-09-2003
		EP 1345927 A1	24-09-2003
		HU 0302172 A2	29-09-2003
WO 0250066 A	27-06-2002	AU 3116602 A	01-07-2002
		AU 3404702 A	01-07-2002
		AU 9091201 A	26-03-2002
		AU 9091401 A	26-03-2002
		AU 9094401 A	26-03-2002
		AU 9101301 A	26-03-2002
		AU 9267001 A	26-03-2002
		AU 9455801 A	26-03-2002
		AU 9687101 A	26-03-2002
		AU 9687501 A	26-03-2002
		BR 0114088 A	17-06-2003
		BR 0116411 A	11-11-2003
		BR 0116493 A	30-09-2003
		CA 2422299 A1	21-03-2002
		CA 2422354 A1	21-03-2002
		CA 2422367 A1	21-03-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/02633

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0250066 A		CA 2422371 A1	21-03-2002
		CA 2422377 A1	21-03-2002
		CA 2422378 A1	21-03-2002
		CA 2422379 A1	21-03-2002
		CA 2422380 A1	21-03-2002
		CA 2432129 A1	25-07-2002
		CA 2432131 A1	01-08-2002
		CA 2432132 A1	01-08-2002
		CA 2432222 A1	15-08-2002
		CA 2432223 A1	06-09-2002
		CA 2432303 A1	29-08-2002
		CA 2432799 A1	27-06-2002
		CA 2432872 A1	27-06-2002
		CN 1469874 T	21-01-2004
		CN 1469875 T	21-01-2004
		CN 1473161 T	04-02-2004
		EP 1345922 A1	24-09-2003
		EP 1355905 A1	29-10-2003
		EP 1317447 A1	11-06-2003
		EP 1317444 A1	11-06-2003
		EP 1317448 A1	11-06-2003
		EP 1318997 A1	18-06-2003
		EP 1317449 A1	11-06-2003
		EP 1317450 A1	11-06-2003
		EP 1317452 A1	11-06-2003
		EP 1318814 A2	18-06-2003
		EP 1345925 A2	24-09-2003
		EP 1345928 A2	24-09-2003
		EP 1345926 A2	24-09-2003
		EP 1353916 A2	22-10-2003
		EP 1345929 A2	24-09-2003
		EP 1345927 A1	24-09-2003
		HU 0302172 A2	29-09-2003
WO 0222601 A	21-03-2002 ⁸²	AU 9091201 A	26-03-2002
		AU 9091401 A	26-03-2002
		AU 9094401 A	26-03-2002
		AU 9101301 A	26-03-2002
		AU 9267001 A	26-03-2002
		AU 9455801 A	26-03-2002
		AU 9687101 A	26-03-2002
		AU 9687501 A	26-03-2002
		BR 0114088 A	17-06-2003
		CA 2422299 A1	21-03-2002
		CA 2422354 A1	21-03-2002
		CA 2422367 A1	21-03-2002
		CA 2422371 A1	21-03-2002
		CA 2422377 A1	21-03-2002
		CA 2422378 A1	21-03-2002
		CA 2422379 A1	21-03-2002
		CA 2422380 A1	21-03-2002
		CN 1469874 T	21-01-2004
		CN 1469875 T	21-01-2004
		CN 1473161 T	04-02-2004
		EP 1317447 A1	11-06-2003
		EP 1317444 A1	11-06-2003
		EP 1317448 A1	11-06-2003
		EP 1318997 A1	18-06-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/02633

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0222601	A		EP 1317449 A1	11-06-2003
			EP 1317450 A1	11-06-2003
			EP 1317452 A1	11-06-2003
			EP 1318814 A2	18-06-2003
			HU 0302172 A2	29-09-2003
			HU 0302173 A2	29-09-2003
			HU 0302411 A2	28-11-2003
			NO 20031188 A	13-05-2003
			NO 20031189 A	13-05-2003
			NO 20031190 A	13-05-2003
			NO 20031191 A	13-05-2003
			WO 0222603 A1	21-03-2002
			WO 0222601 A1	21-03-2002
			WO 0222604 A1	21-03-2002
			WO 0222605 A1	21-03-2002
			WO 0222606 A1	21-03-2002
			WO 0222607 A1	21-03-2002
			WO 0222608 A1	21-03-2002
			WO 0222602 A2	21-03-2002
			US 2003073687 A1	17-04-2003
			US 2003083327 A1	01-05-2003
			US 2003064981 A1	03-04-2003
			US 2003064982 A1	03-04-2003
			US 2003055044 A1	20-03-2003
			US 2003078166 A1	24-04-2003
WO 03078403	A	25-09-2003	FR 2836915 A1	12-09-2003
			WO 03078403 A2	25-09-2003
			US 2004014802 A1	22-01-2004

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

A CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
IPC 7 C07D231/56 C07D403/12 C07D401/12 A61K31/416 A61P25/28
A61P25/16 A61P3/00 A61P9/12 A61P35/00 A30P37/04
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de la clasificación)
IPC 7 C07D A61K

Otra documentación consultada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y si es posible términos de búsqueda utilizados)

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

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados con indicación si procede de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones NO
A	WO 02 22603 A (GOLEC JULIAN BEBBINGTON DAVID (GB) DAVIES ROBERT (US), VERTEX PH) 21 Marzo 2002 (2002-03-21) página 8, línea 8 - línea 15 reivindicaciones	1-14

A	WO 02 50065 A (EVERITT SIMON KAY DAVID (GB) KNEGTEL RONALD (GB) PATEL SANJAY ()) 27 Junio 2002 (2002-06-27) página 58 línea 6 - línea 21 reivindicación 1 reivindicaciones 19-39	1-14

A	WO 02 50066 A (PIERARD FRANCOISE GOLEC JULIAN (GB) BEBBINGTON DAVID (GB) CHARR) 27 Junio 2002 (2002-06-27) página 8 línea 7 - línea 16 reivindicación 1 reivindicaciones 17-30	1-14
	-/--	

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de los documentos citados A documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante E solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior L documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada) O documento que se refiere a una divulgación oral a una utilización a una exposición o a cualquier otro medio P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada	T documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención X documento particularmente relevante la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado Y documento particularmente relevante la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia & documento que forma parte de la misma familia de patentes
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional 16 Febrero 2004	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 02/03/2004
--	--

Nombre y dirección postal de la ISA Oficina Europea de Patentes P B 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 NL Rijswijk Tel (+31 70) 340 2040 Tx 31 651 epo nl Fax (+31 70) 340 3016	Funcionario autorizado Schmid, J-C
---	--

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Nº de solicitud internacional
PCT/FR 03/02633

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados con indicación si procede de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
X	WO 02 22601 A (KAY DAVID ,BINCH HAYLEY (GB), GOLEC JULIAN (GB), KNEGTEL RONALD (G) 21 Marzo 2002 (2002-03-21) reivindicaciones véanse fórmulas II-2, II-4, II-5 II-6 página 46, tabla 1 ---	1-14
E	WO 03 078403 A (AVENTIS PHARMA SA, HALLEY FRANCK (FR), ROONEY THOMAS (FR), DUTRUC-) 25 Septiembre 2003 (2003-09-25) ejemplos 25, 58, 62 reivindicaciones ----	1-14
X		14
X		1-13

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familia de patentes

Nº de solicitud internacional
PCT/FR 03/02633

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0222603	A	21-03-2002	AU 9091201 A 26-03-2002
			AU 9091401 A 26-03-2002
			AU 9094401 A 26-03-2002
			AU 9101301 A 26-03-2002
			AU 9267001 A 26-03-2002
			AU 9455801 A 26-03-2002
			AU 9687101 A 26-03-2002
			AU 9687501 A 26-03-2002
			BR 0114088 A 17-06-2003
			CA 2422299 A1 21-03-2002
			CA 2422354 A1 21-03-2002
			CA 2422367 A1 21-03-2002
			CA 2422371 A1 21-03-2002
			CA 2422377 A1 21-03-2002
			CA 2422378 A1 21-03-2002
			CA 2422379 A1 21-03-2002
			CA 2422380 A1 21-03-2002
			CN 1469874 T 21-01-2004
			CN 1469875 T 21-01-2004
			CN 1473161 T 04-02-2004
			EP 1317447 A1 11-06-2003
			EP 1317444 A1 11-06-2003
			EP 1317448 A1 11-06-2003
			EP 1318997 A1 18-06-2003
			EP 1317449 A1 11-06-2003
			EP 1317450 A1 11-06-2003
			EP 1317452 A1 11-06-2003
			EP 1318814 A2 18-06-2003
			HU 0302172 A2 29-09-2003
			HU 0302173 A2 29-09-2003
			HU 0302411 A2 28-11-2003
			NO 20031188 A 13-05-2003
			NO 20031189 A 13-05-2003
			NO 20031190 A 13-05-2003
			NO 20031191 A 13-05-2003
			WO 0222603 A1 21-03-2002
			WO 0222601 A1 21-03-2002
			WO 0222604 A1 21-03-2002
			WO 0222605 A1 21-03-2002
			WO 0222606 A1 21-03-2002
			WO 0222607 A1 21-03-2002
			WO 0222608 A1 21-03-2002
			WO 0222602 A2 21-03-2002
			US 2003073687 A1 17-04-2003
			US 2003083327 A1 01-05-2003
			US 2003064981 A1 03-04-2003
			US 2003064982 A1 03-04-2003
			US 2003055044 A1 20-03-2003
			US 2003078166 A1 24-04-2003
WO 0250065	A	27-06-2002	AU 3116602 A 01-07-2002
			AU 3404702 A 01-07-2002
			AU 9091201 A 26-03-2002
			AU 9091401 A 26-03-2002
			AU 9094401 A 26-03-2002
			AU 9101301 A 26-03-2002
			AU 9267001 A 26-03-2002
			AU 9455801 A 26-03-2002

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familia de patentes

Nº de solicitud internacional

PCT/FR 03/02633

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0250065	A	AU 9687101 A	26-03-2002
		AU 9687501 A	26-03-2002
		BR 0114088 A	17-06-2003
		BR 0116411 A	11-11-2003
		BR 0116493 A	30-09-2003
		CA 2422299 A1	21-03-2002
		CA 2422354 A1	21-03-2002
		CA 2422367 A1	21-03-2002
		CA 2422371 A1	21-03-2002
		CA 2422377 A1	21-03-2002
		CA 2422378 A1	21-03-2002
		CA 2422379 A1	21-03-2002
		CA 2422380 A1	21-03-2002
		CA 2432129 A1	25-07-2002
		CA 2432131 A1	01-08-2002
		CA 2432132 A1	01-08-2002
		CA 2432222 A1	15-08-2002
		CA 2432223 A1	06-09-2002
		CA 2432303 A1	29-08-2002
		CA 2432799 A1	27-06-2002
		CA 2432872 A1	27-06-2002
		CN 1469874 T	21-01-2004
		CN 1469875 T	21-01-2004
		CN 1473161 T	04-02-2004
		EP 1345922 A1	24-09-2003
		EP 1355905 A1	29-10-2003
		EP 1317447 A1	11-06-2003
		EP 1317444 A1	11-06-2003
		EP 1317448 A1	11-06-2003
		EP 1318997 A1	18-06-2003
		EP 1317449 A1	11-06-2003
		EP 1317450 A1	11-06-2003
		EP 1317452 A1	11-06-2003
		EP 1318814 A2	18-06-2003
		EP 1345925 A2	24-09-2003
		EP 1345928 A2	24-09-2003
		EP 1345926 A2	24-09-2003
		EP 1353916 A2	22-10-2003
		EP 1345929 A2	24-09-2003
		EP 1345927 A1	24-09-2003
		HU 0302172 A2	29-09-2003
WO 0250066	A	27-06-2002	
		AU 3116602 A	01-07-2002
		AU 3404702 A	01-07-2002
		AU 9091201 A	26-03-2002
		AU 9091401 A	26-03-2002
		AU 9094401 A	26-03-2002
		AU 9101301 A	26-03-2002
		AU 9267001 A	26-03-2002
		AU 9455801 A	26-03-2002
		AU 9687101 A	26-03-2002
		AU 9687501 A	26-03-2002
		BR 0114088 A	17-06-2003
		BR 0116411 A	11-11-2003
		BR 0116493 A	30-09-2003
		CA 2422299 A1	21-03-2002
		CA 2422354 A1	21-03-2002
		CA 2422367 A1	21-03-2002

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Información relativa a miembros de familia de patentes

Nº de solicitud internacional
PCT/FR 03/02633

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
W0 0250066	A	CA 2422371 A1	21-03-2002
		CA 2422377 A1	21-03-2002
		CA 2422378 A1	21-03-2002
		CA 2422379 A1	21-03-2002
		CA 2422380 A1	21-03-2002
		CA 2432129 A1	25-07-2002
		CA 2432131 A1	01-08-2002
		CA 2432132 A1	01-08-2002
		CA 2432222 A1	15-08-2002
		CA 2432223 A1	06-09-2002
		CA 2432303 A1	29-08-2002
		CA 2432799 A1	27-06-2002
		CA 2432872 A1	27-06-2002
		CN 1469874 T	21-01-2004
		CN 1469875 T	21-01-2004
		CN 1473161 T	04-02-2004
		EP 1345922 A1	24-09-2003
		EP 1355905 A1	29-10-2003
		EP 1317447 A1	11-06-2003
		EP 1317444 A1	11-06-2003
		EP 1317448 A1	11-06-2003
		EP 1318997 A1	18-06-2003
		EP 1317449 A1	11-06-2003
		EP 1317450 A1	11-06-2003
		EP 1317452 A1	11-06-2003
		EP 1318814 A2	18-06-2003
		EP 1345925 A2	24-09-2003
		EP 1345928 A2	24-09-2003
		EP 1345926 A2	24-09-2003
		EP 1353916 A2	22-10-2003
		EP 1345929 A2	24-09-2003
		EP 1345927 A1	24-09-2003
		HU 0302172 A2	29-09-2003
W0 0222601	A	21-03-2002	
		AU 9091201 A	26-03-2002
		AU 9091401 A	26-03-2002
		AU 9094401 A	26-03-2002
		AU 9101301 A	26-03-2002
		AU 9267001 A	26-03-2002
		AU 9455801 A	26-03-2002
		AU 9687101 A	26-03-2002
		AU 9687501 A	26-03-2002
		BR 0114088 A	17-06-2003
		CA 2422299 A1	21-03-2002
		CA 2422354 A1	21-03-2002
		CA 2422367 A1	21-03-2002
		CA 2422371 A1	21-03-2002
		CA 2422377 A1	21-03-2002
		CA 2422378 A1	21-03-2002
		CA 2422379 A1	21-03-2002
		CA 2422380 A1	21-03-2002
		CN 1469874 T	21-01-2004
		CN 1469875 T	21-01-2004
		CN 1473161 T	04-02-2004
		EP 1317447 A1	11-06-2003
		EP 1317444 A1	11-06-2003
		EP 1317448 A1	11-06-2003
		EP 1318997 A1	18-06-2003

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Información relativa a miembros de familia de patentes

Nº de solicitud internacional
PCT/FR 03/02633

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación			
WO 0222601	A	EP 1317449 A1	11-06-2003			
		EP 1317450 A1	11-06-2003			
		EP 1317452 A1	11-06-2003			
		EP 1318814 A2	18-06-2003			
		HU 0302172 A2	29-09-2003			
		HU 0302173 A2	29-09-2003			
		HU 0302411 A2	28-11-2003			
		NO 20031188 A	13-05-2003			
		NO 20031189 A	13-05-2003			
		NO 20031190 A	13-05-2003			
		NO 20031191 A	13-05-2003			
		WO 0222603 A1	21-03-2002			
		WO 0222601 A1	21-03-2002			
		WO 0222604 A1	21-03-2002			
		WO 0222605 A1	21-03-2002			
		WO 0222606 A1	21-03-2002			
		WO 0222607 A1	21-03-2002			
		WO 0222608 A1	21-03-2002			
		WO 0222602 A2	21-03-2002			
		US 2003073687 A1	17-04-2003			
		US 2003083327 A1	01-05-2003			
		US 2003064981 A1	03-04-2003			
		US 2003064982 A1	03-04-2003			
		US 2003055044 A1	20-03-2003			
		US 2003078166 A1	24-04-2003			
		WO 03078403	A	25-09-2003	FR 2836915 A1	12-09-2003
					WO 03078403 A2	25-09-2003
	US 2004014802 A1			22-01-2004		

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)**

**(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional**



**(43) Fecha de publicación internacional
18 Marzo 2004 (18.04.2004)**

PCT

(10) Número de publicación internacional

WO 2004/022544 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷
C07D 231/56, 403/12, 401/12, A61K 31/416,
A61P 25/28, 25/16, 3/00, 9/12, 35/00, 37/04

(21) Número de solicitud internacional
PCTFR2003/002833

(22) Fecha de presentación internacional
03 Septiembre 2003 (03 09 2003)

(25) Idioma de la presentación
Francés

(26) Idioma de la publicación Francés

(30) Datos de prioridad
02/10962 05 Septiembre 2002 (05 09 2002) FR
60/419,965 22 Octubre 2002 (22 10 2002) US

(71) Solicitante AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR],
20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR)

(72) Inventores, LESUISSE, Dominique, 11 rue des
Federes, F-93100 Montreuil (FR) DUTRUC-
ROSSET, Gilles, 21 Avenue du Docteur Arnold
Netter, F-75012 Paris (FR). HALLEY, Franck, 26
rue de la Borne du Diable, F-92310 Sevres (FR)
BABIN, Didier, 22 rue de la Grenouillette, F-
78180 Montigny (FR) ROONEY, Thomas, 2
Place du Champ des Cordes, F-91400 Orsay (FR)

(74) Agente MOREL-PECHEUX, Muriel, Aventis
Pharma S.A., Direction Brevets, 20 Avenue
Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR)

(81) Estados designados (nacional) AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

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

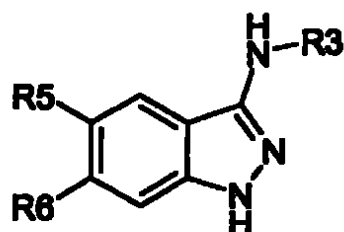
Publicada

- Con informe de búsqueda internacional
- antes de expirar del plazo previsto para la
modificación de las reivindicaciones, se volverá a
publicar si se reciben las modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace
referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas"
que aparecen al comienzo de cada índice regular del
Boletín PCT

(54) Título NUEVOS DERIVADOS DE AMINOINDAZOL UTILIZADOS COMO MEDICAMENTOS Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

(57) Resumen La presente invención se refiere a los nuevos derivados de la fórmula general (I), en la cual R3 es un



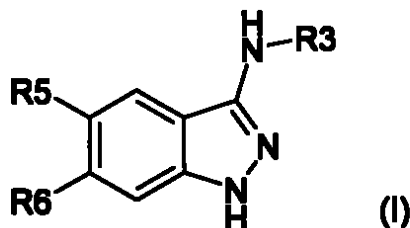
(I)

cicloalquilo, alquenilo, alquimilo, adamantilo, policicloalquilos

Nuevos derivados de aminoindazol utilizados como medicamentos y composiciones farmacéuticas que los contienen

La presente invención se refiere a la utilización de los derivados de la fórmula

5 (I)



o de sus sales farmacéuticamente aceptables, como inhibidores de las quinasas

La invención tiene por objeto la utilización de los derivados de aminoindazol de la fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a prevenir y tratar las enfermedades que pueden resultar de una actividad anormal de quinasas como, por ejemplo, las implicadas en las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneanos y de la médula espinal y las neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovaros poliquísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer; las composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos derivados de aminoindazol y sus sales farmacéuticamente aceptables y los nuevos derivados de aminoindazol y sus sales farmacéuticamente aceptables

La presente invención se refiere a los derivados de la fórmula (I), en la cual R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), anilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR1R2, CSNR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO2, NH2, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO2R1, NHSO2R1, SO2NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO2R1, -SO2-O-R1, arilo, heteroarilo, heterociclo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

R5, R6, se eligen independientemente uno de otro entre los siguientes radicales, halógeno, CN, NO2, NH2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8,

- C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), arilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), heterociclo, cicloalquilo, alqueno, alquino, adamantilo, policicloalquilo, estando estos radicales eventualmente
- 5 sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),
- 10 R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alqueno, alquino, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,
- 15 R₁ y R₂ o R₈ y R₉ o R₁₀ y R₁₁ pueden formar un ciclo de 5 o 6 miembros que tiene o no un heteroátomo tal como O, S, N, y cuando R₃ es un heteroarilo nitrogenado de 6 miembros o un tiazolilo o un imidazolilo o un oxazolilo, entonces al menos uno de los R₅, R₆, es un anillo que está eventualmente sustituido con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂,
- 20 OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, anillo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus
- 25 sales farmacéuticamente aceptables
- Más particularmente, la presente invención se refiere a los derivados de la fórmula (I), en la cual
- R₃ es un radical alquilo (1-6C), anillo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), anillo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilo, alqueno, alquino, CONR₁R₂, CSNR₁R₂, COOR₁, SO₂R₁, C(=NH)NR₁, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, anillo,
- 30 heteroarilo, formilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),
- 35

R5 es un anillo eventualmente sustituido con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, anillo, heteroanillo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

R6 es un radical halógeno, metilo, ciclopropilo, CN, OH, metoxi, trifluorometilo, etilenilo, acetilenilo, trifluorometoxi, NO₂, NH₂, NMe₂,

R1, R2 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anillo, alquenilo, alquinilo, heteroanillo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, R1 y R2 pueden formar un ciclo de 5 o 6 miembros que tiene o no un heteroátomo tal como O, S, N,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables

De forma preferida, la presente invención se refiere a los derivados de la fórmula (I), en la cual

R3 es un radical alquilo (1-6C), anillo, anil-alquilo (1-6C), heteroanillo, heteroanil-alquilo (1-6C), anillo o heteroanillo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR₁R₂, CSNR₁R₂, COOR₁, SO₂R₁, C(=NH)NR₁, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, anillo, heteroanillo, formilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

R5 es un fenilo eventualmente sustituido con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, anillo, heteroanillo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

R6 es un radical halógeno, metilo, ciclopropilo, CN, OH, metoxi, trifluorometilo, etilenilo, acetilenilo, trifluorometoxi, NO₂, NH₂, NMe₂,

R1, R2 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anillo, alquenilo, alquinilo, heteroanillo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o

vanos sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, R1 y R2 pueden formar un ciclo de 5 o 6 miembros que tiene o no un heteroátomo tal como O, S, N,

5 sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables

De forma preferida, la presente invención se refiere a los derivados de la fórmula (I), en la cual

10 R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, alil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroalil-alquilo (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alqueno, alquino, CONR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o vanos sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, 15 SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), R5 es un fenilo,

R6 es un cloro,

20 R1, R2 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alqueno, alquino, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o vanos sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

25 En las definiciones precedentes y en las que siguen, los radicales alquilos (1-6C) contienen 1 a 6 átomos de carbono en cadena lineal o ramificada, los radicales alquenos contienen 2 a 6 átomos de carbono y uno a 3 dobles enlaces conjugados o no en cadena lineal o ramificada, los radicales alquinos contienen 2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 enlaces triples conjugados o no en cadena lineal o ramificada, los radicales arilos se eligen entre fenilo, naftilo o indenilo, los radicales heteroarilos tienen 3 a 10 miembros, y contienen eventualmente uno o vanos heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno en particular, tiazolilo, tienilo, pirrolilo, pindinilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, triadiazolilo, isoxadiazolilo, isotiadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, indolilo, el radical halógeno puede 30 ser cloro, yodo, fluor, bromo, los radicales policicloalquilos se eligen entre adamantilo, quinuclidinilo, bomanilo, norbomanilo, bomenilo, norbomenilo, los radicales heteroaril-

los condensados con un cicloalquilo (1-10C) se eligen entre indanilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, los radicales heterociclos contienen 1 a 2 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, nitrógeno y representan en particular piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, azetidínilo, 2-pipendona, 3-pipendona, 4-pipendona, 2-pirrolidona, 3-pirrolidona

5

Los compuestos de la fórmula (I) presentan uno o varios carbonos asimétricos y pueden por tanto presentarse en forma de isómeros, de racémicos, de enantiómeros y de diastereoisómeros, estos también forman parte de la invención así como sus mezclas

10

Entre los compuestos de la fórmula (I) útiles según la invención se pueden citar los siguientes compuestos

N-(biciclo[2,2,1]hept-5-en-2ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-(3,3-dimetilbutil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

15

6-cloro-N-(3-fenilpropil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-(ciclopentilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-[3-(metililo)propil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-(feniletil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

20

6-cloro-N-(ciclohexilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-propil-5-fenil-1H-indazol-3-amina

hidrato de 6-cloro-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-[(4-metoxifenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina

25

6-cloro-N-(fenilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-[(4-cianofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina

N-[(4-clorofenil)metil]-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-[(3-metoxifenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina

30

N-[4-[[[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]amino]metil]fenil]-acetamida

6-cloro-N-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-5-fenil-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-[(4-fluorofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-[3-(4-metilfenoxi)fenilmetil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina

35

N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-5-fenil-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-1H-indazol-3-amina

- 6-cloro-5-fenil-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[(6-metoxi-2-naftalenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[(pentafluorofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[[4-(metiltio)fenil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 5 N-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(3-tienilmetil)-1H-indazol-3-amina
 N-(biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 N-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 10 6-cloro-N-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 N-([2,2'-bittiofen]-5-ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-[[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[[1-metil-1H-imidazol-2-il]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 15 6-cloro-N-[(5-metil-2-furanil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(1H-pirrol-2-ilmetil)-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(1H-imidazol-2-il)metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(1H-imidazol-4-il)metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)-1H-indazol-3-amina
 20 6-cloro-N-[[2-metil-1H-imidazol-4-il]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-[[2-fenil-1H-imidazol-4-il]metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-1H-indazol-3-amina
 25 4-[5-[[[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]amino]metil]-2-furanil]-bencenosulfonamida
 6-cloro-5-fenil-N-(3-tienilmetil)-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-[[2-fenil-1H-imidazol-4-il]metil]-1H-indazol-3-amina
 2-[[[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]amino]metil]-5-(metiltio)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo
 30 6-cloro-5-fenil-N-[[5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-furanil]metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-[2-(1-pipendinil)etil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[2-(4-morfolinil)etil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(3,5-diclorofenil)-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(2-propenil)-urea
 35 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(fenilmetil)-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-4-(fenoxifenil)-urea

- N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-[(4-metoxifenil)metil]-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-[4-(trifluorometil)fenil]-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-metoxifenil)-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-ciclohexil-urea
 5 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-propil-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-clorofenil)-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-fluorofenil)-urea
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-N'-tríciclo[3 3 1 13,7]dec-1-il-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-metilfenil)-urea
 10 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-metil-bencenosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-metanosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-2-propanosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida
 15 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-bencenosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-(trifluorometil)-bencenosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-5-(3-isoxazolil)-2-tiofenosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-fluoro-bencenosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida
 20 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-bencenometanosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-(1,1-dimetiletil)-bencenosulfonamida
 N-[4-[(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)amino]sulfonil]fenil]-acetamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-metil-bencenometanosulfonamida
 25 6-cloro-N-(pentafluorofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(3,4-difluorofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(4-fluorofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 30 6-cloro-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[4-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 35 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

- 6-cloro-N,5-difenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(1-piridinil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(2-piridinil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautó-
 5 meros así como sus sales farmacéuticamente aceptables,
 y más particularmente los siguientes compuestos
 N-butil-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-ilamino)-tiofen-2-carbonitrilo
 (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-piridin-2-il-amina
 10 (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-(5-nitro-piridin-2-il)-amina
 (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-(6-metoxi-piridin-2-il)-amina
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-fenil-urea
 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(4-etoxi-fenil)-urea
 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea
 15 éster metílico del ácido 3-[3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-ureido]-propiónico
 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea
 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-isopropil-urea
 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-ciclohexil-urea
 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea
 20 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(2-tiofen-2-il-etil)-urea
 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea
 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-urea
 1-bencil-3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea
 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-fenetil-tiourea
 25 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-urea
 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3-imidazol-1-il-propil)-urea
 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(2-hidroxi-etil)-urea
 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-urea
 (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico
 30 éster metílico del ácido (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-carbámico
 (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea
 éster bencílico del ácido (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-carbámico
 éster alílico del ácido (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-carbámico
 éster isobutílico del ácido (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-carbámico
 35 (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-amida del ácido piperidin-1-carboxílico
 1-(3-azetidín-1-il-propil)-3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea

1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3-cloro-propil)-urea
 1-(6,7-difluoro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3-imidazol-1-il-propil)-urea
 1-(3-amino-propil)-3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea
 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-[4-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-butil]-urea
 5 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-urea
 (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-pirrolidin-1-carboxílico
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-acetamidina
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-6-metoxi-pirazin-2-carboxamidina
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-benzamidina

10 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-pindin-2-carboxamidina
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida
 sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautó-
 meros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

La invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que con-
 15 tienen como principio activo un derivado de la fórmula (I), en la cual
 R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo
 (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, hetero-
 cicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alqueno, alquino, CONR1R2,
 CSNR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radi-
 20 cales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno,
 CN, NO2, NH2, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1,
 C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO2R1, NHSO2R1, SO2NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1,
 -O-SO2R1, -SO2-O-R1, arilo, heteroarilo, heterociclo, formilo, trifluorometilo, trifluoro-
 metilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),
 25 R5, R6, se eligen independientemente uno de otro entre los radicales siguientes, haló-
 geno, CN, NO2, NH2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8,
 C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO2R8, NHSO2R8, SO2NR8R9,
 -O-SO2R8, -SO2-O-R8, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), ar-
 ilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), heterociclo, cicloalquilo,
 30 alqueno, alquino, adamantilo, policicloalquilos, estando estos radicales eventualmen-
 te sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO2, NH2, OH,
 OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11,
 NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO2R10, NHSO2R10, SO2NR10R11,
 -O-SO2R10, -SO2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,
 35 alquilo (1-6C),

R1, R2, R8, R9, R10, R11 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

R1 y R2 o R8 y R9 o R10 y R11 pueden formar un ciclo de 5 o 6 miembros que tiene o no un heteroátomo tal como O, S, N,

y cuando R3 es un heteroarilo nitrogenado de 6 miembros o un tiazolilo o un imidazolilo o un oxazolilo, entonces al menos uno de los R5, R6, es un arilo que está eventual-

mente sustituido con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables

Más particularmente, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un derivado de la fórmula (I), en la cual

R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, arilo, heteroarilo, formilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

R5 es un arilo eventualmente sustituido con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

R6 es un radical halógeno, metilo, ciclopropilo, CN, OH, metoxi, trifluorometilo, etilenilo, acetilenilo, trifluorometoxi, NO₂, NH₂, NMe₂,

R1, R2 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alqueno, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

5 R1 y R2 pueden formar un ciclo de 5 o 6 miembros que tiene o no un heteroátomo tal como O, S, N,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables

De forma preferida, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un derivado de la fórmula (I), en la cual

10 R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroanil-alquilo (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alqueno, alquinilo, CONR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

15 R5 es un fenilo,

20 R6 es un cloro,

R1, R2 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alqueno, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

25 sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

La presente invención se refiere igualmente a la utilización como medicamentos de los derivados de aminoindazol de la fórmula (I), en la cual

R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroanil-alquilo

30 (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alqueno, alquinilo, CONR1R2, CSNR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1,

35 C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1,

-O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, anilo, heteroarilo, heterociclo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

R₅, R₆, se eligen independientemente uno de otro entre los radicales siguientes, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈,
 5 C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉,
 -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), anilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroanil-alquilo (1-6C), heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos, estando estos radicales eventualmente
 10 sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH,
 OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁,
 NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁,
 -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, anilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,
 alquilo (1-6C),

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo
 15 (1-6C), anilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

R₁ y R₂ o R₈ y R₉ o R₁₀ y R₁₁ pueden formar un ciclo de 5 o 6 miembros que tiene o
 20 no un heteroátomo tal como O, S, N,

y cuando R₃ es un heteroarilo nitrogenado de 6 miembros o un tiazolilo o un imidazolilo o un oxazolilo, entonces al menos uno de los R₅, R₆, es un anilo que está eventualmente
 sustituido con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁,
 25 NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁,
 -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, anilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables

30 Más particularmente, la presente invención se refiere a la utilización como medicamentos de los derivados de aminoindazol de la fórmula (I), en la cual

R₃ es un radical alquilo (1-6C), anilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroanil-alquilo (1-6C), anilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR₁R₂,
 35 CSNR₁R₂, COOR₁, SO₂R₁, C(=NH)NR₁, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁,

COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NH₂SO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, anilo, heteroarilo, formilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

5 R5 es un anilo eventualmente sustituido con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NH₂SO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

10 R6 es un radical halógeno, metilo, ciclopropilo, CN, OH, metoxi, trifluorometilo, etileno, acetileno, trifluorometoxi, NO₂, NH₂, NMe₂,

R1, R2 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alqueno, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂,

15 NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, R1 y R2 pueden formar un ciclo de 5 o 6 miembros que tiene o no un heteroátomo tal como O, S, N,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables

20 De forma preferida, la presente invención se refiere a la utilización como medicamentos de los derivados de aminoindazol de la fórmula (I), en la cual

R3 es un radical alquilo (1-6C), anilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), anilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilo, alqueno, alquinilo, CONR1R2,

25 COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NH₂SO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

30 R5 es un fenilo,

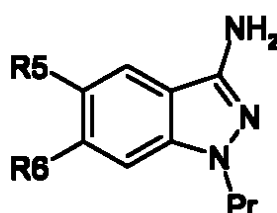
R6 es un cloro,

R1, R2 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alqueno, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂,

35 NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

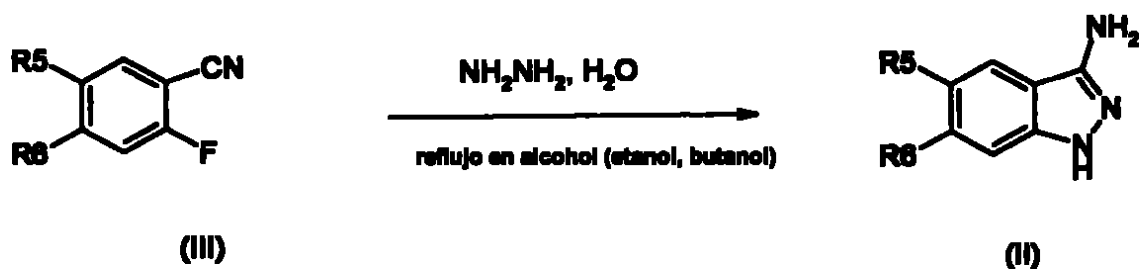
sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

- Los derivados de la fórmula (I) se pueden obtener a partir de los derivados 3-amino correspondientes (V), en los cuales el nitrógeno en 1 está eventualmente protegido con un grupo Pr. Pr es un radical trimetilsililetoximetilo, tosilo, mesilo, bencilo o los grupos conocidos para la protección de los NH- de heterociclos aromáticos como los indicados en T W GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis, J Wiley-Interscience Publication (1999)



(V)

- Los compuestos de 3-amino-1H-indazol de la fórmula (II) se pueden obtener por la reacción de un 2-fluorobenzonitrilo con hidrato o hidrocioruro de hidrazina, a reflujo durante 2 a 18 horas en un alcohol tipo etanol o *n*-butanol según corresponda (R F KALTENBACH, Bioorg Med Chem Lett, 9,(15), 2259-62, (1999))



(III)

(II)

15

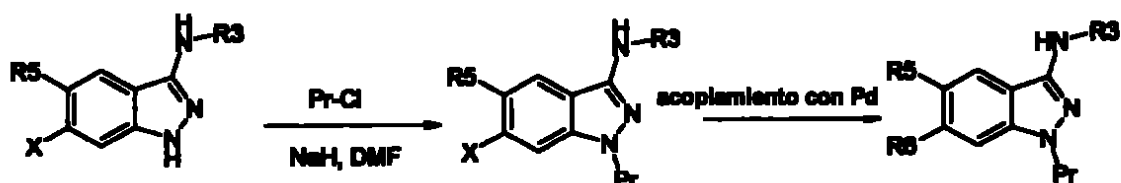
- Por lo que se refiere a los compuestos para los cuales R5, R6 se eligen independientemente uno de otro entre los radicales siguientes, hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), arilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o vanos sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), se pueden obtener por reacciones que ponen en juego la química del paladio Suzuki, (A SUZUKI, Pure Appl Chem 63, 419-

22, (1991), Stille (J STILLE, Angew Chem Int Ed 25, 508-24, (1986), Heck, (R F HECK, Org React , 27, 345-90, (1982), Sonogashira, (K SONOGASHIRA, Synthesis 777, (1977), Buckwald (S L BUCKWALD, Acc Chem Re , 31, 805, (1998) a partir de los derivados halogenados correspondientes

5 Para esto es necesario proteger las funciones reactivas Así, las funciones OH, SH, COOH, NH₂ deben ser protegidas antes de hacer el acoplamiento Se introducen los grupos protectores segun cualquiera de los métodos conocidos por los expertos en la técnica y principalmente los descritos por T W GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J Wiley-Interscience Publication (1999) Es preferible proteger el nitrógeno de la posición 1 por grupos tales como *tert*-butoxicarbonilo o derivados de silicio Se elegirá preferiblemente un grupo siliado, *tert*-butildimetilsililo, trisopropilsililo que puede ser eliminado por los aniones fluoruros o con el ácido acético y más particularmente un grupo trimetilsililetoximetilo escindible por el fluoruro de tetrabutilamonio a reflujo en disolventes tales como tetrahidrofurano, dioxano (J P WHITTEN, J Org Chem , 51, 1891, (1986), B H LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett , 4095, (1986)) o por ácido clorhídrico 2 N en metanol o etanol a reflujo

Los derivados protegidos en 1 por trimetilsililetoximetilo se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de partida con el cloruro de trimetilsililetoximetilo en presencia de hidruro de sodio en un disolvente tal como dimetilformamida a temperatura ambiente (J P WHITTEN, J Org Chem , 51, 1891, (1986), M P EDWARDS, Tetrahedron, 42, 3723, (1986))

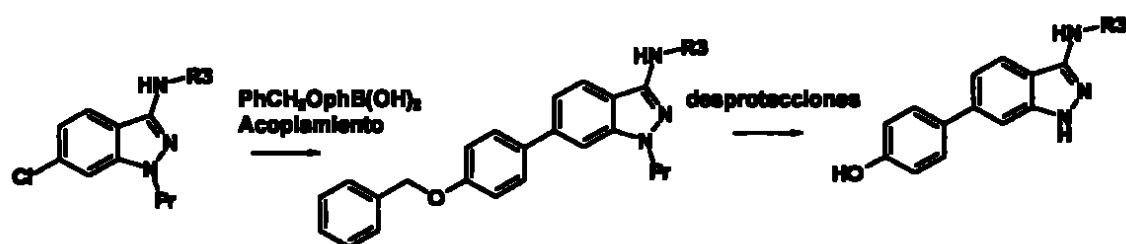
Asimismo, la función nitrogenada 1-NH del indazol será protegida por grupos tales como tosiilo, carbamato, bencilo o derivados siliados Por ejemplo en el caso en que se quiera realizar un acoplamiento catalizado por paladio sobre un derivado halogenado en la posición 6, será preciso proteger el nitrógeno de la posición 1 como se muestra a continuación (X = Cl, Br, I)



30 La desprotección se efectua segun los métodos conocidos por los expertos y descritos por T W GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J Wiley-Interscience Publication (1999) Por ejemplo, si el grupo protector en la posición 1 es un trimetilsililetoximetilo podrá ser desprotegido por reacción con el fluoruro de tetrabutilamonio como se muestra a continuación

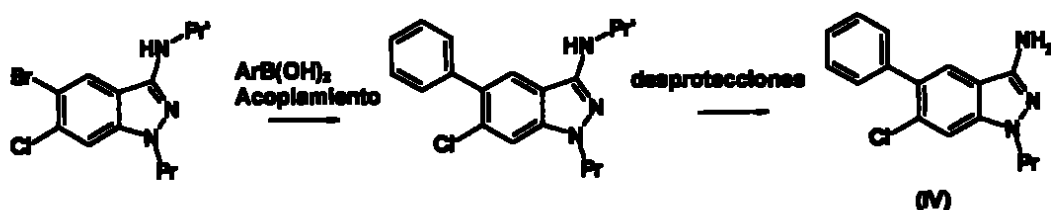


5 Cuando uno de los grupos R5, R6 implicados en el acoplamiento utilizando la química del paladio contiene en sí mismo una función reactiva tal como hidroxilo, amina, tiol, ácido o de manera general encierra un heteroátomo, es igualmente necesario proteger estos últimos antes de efectuar el acoplamiento catalizado por paladio. Así por ejemplo se introducirá una función fenol bajo la forma protegida (O-bencilo por ejemplo) a partir del derivado clorado y el nitrógeno en 1 estará protegido como se ha explicado antes.



10 El grupo bencilo será eliminado a continuación, por ejemplo por tratamiento con yoduro de trimetilsililo a refluxo en acetonitrilo. La protección se podrá realizar igualmente por un grupo trimetilsiletoximetilo escindible por el fluoruro de tetrabutilamonio a refluxo en disolventes tales como tetrahidrofurano, dioxano (J P WHITTEN, J Org Chem, 51, 1891, (1986), B H LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett, 4095, (1986)), o por ácido clorhídrico 2 N en metanol o etanol a refluxo.

15 Cuando R5 y R6 son independientemente uno de otro, un arilo y un halógeno, la función arilo se introduce a partir de un acoplamiento catalizado por paladio sobre una posición bromada, estando protegido el nitrógeno en 1 y 3 de manera apropiada. Preferentemente Pr representa un trimetilsiletoximetilo y Pr' representa un grupo *n*-butilcarboxi que forma con el nitrógeno una *n*-butilamida. La etapa de desprotección de la amida se realiza en presencia de etanolamina a refluxo durante una semana en DMF. Esta escisión se puede realizar también por cloruro estannoso en etanol (R J Griffin, J Chem Soc Perkin I 1992, 1811-1819) o bien por metilato de sodio en metanol (Y Furukawa, Chem Pharm Bull 1968, 16, 1076) o por otro alcoholato en el alcohol correspondiente.



Los compuestos de la fórmula II son el punto de partida para la obtención de una gran variedad de productos obtenidos por la reacción de la función amina primaria del 3-aminoindazol en todas las reacciones clásicas de esta función tales como alquilación, acilación, reacciones con los derivados carbonilados seguidas de reducción, sulfonación, transformación en ureas o carbamatos, arilación (reacciones de Castro o de Buchwald) etc

La amino-reducción de los derivados de la fórmula general (I) en la que R3 es H cuando Pr es trimetilsililetoximetilo se puede realizar con la ayuda de derivados del boro como el triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano en presencia de un aldehído de tipo R1CHO en las condiciones descritas en Organic Reactions vol 59 1-714 (E Baxter, A Rertz) o por los otros reductores que normalmente se utilizan para reducir las iminas para formar los productos en los que R3 es alquilo (1-6C), aril-alquilo (1-6C), heteroaril-alquilo (1-6C), heterocicloalquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, anilo, heteroanilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C)

Las condensaciones con los derivados de la fórmula general (I) en los que R3 es H sobre los isocianatos de tipo OCNR1 se pueden llevar a cabo principalmente en tetrahidrofurano y según los ejemplos descritos en Comprehensive Organic functional Group Transformations vol 6 (Katritzky, Meth-Cohn, Rees 1995) para formar productos en los que R3 es CONR1R2 y R1, R2, son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alquenilo, alquinilo, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi

Las sulfonaciones de los derivados de la fórmula general (I) en los que R3 es H se pueden realizar a partir de un cloruro de sulfonilo del tipo R1SO₂Cl, en presencia de una base (en particular aminas terciarias como la trietilamina o bases aromáticas como la piridina) en un disolvente usual como por ejemplo diclorometano para formar los productos en los que R3 es SO₂R1 y R1 es un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alquenil-

lo, alquino, heteroanillo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi

El compuesto IV cuando Pr es trimetilsililetoximetilo es el 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol y se obtiene de la siguiente manera

5 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol

A 2,4 g de N-[[5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida, descrita aquí más adelante, en 75 cm³ de dimetilformamida se añaden 1,83 cm³ de etanolamina, después 2,24 g de carbonato de potasio y se calienta a reflujo durante una semana. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida y se recoge en 250 cm³ de acetato de etilo y 100 cm³ de agua. La fase orgánica se decanta y se lava sucesivamente 2 veces con 100 cm³ de agua y 75 cm³ de salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa-50 °C). El aceite bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo una presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm, diámetro 4 cm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volumen) y recogiendo fracciones de 35 cm³. Las fracciones que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan a presión reducida (2 kPa, 50 °C). Después de secado (90 Pa-45 °C), se obtienen 0,43 g de 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol en forma de un aceite amarillo

10 15 20

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) - 0,05 (s 9H), 0,83 (t, J = 8 Hz 2H), 3,52 (t, J = 8 Hz 2H), 5,49 (s 2H), 5,75 (s ancho 2H), de 7,30 a 7,55 (mt 5H), 7,77 (s 1H), 7,81 (s 1H)

La N-[[5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida se obtiene de la siguiente manera

25

A 2 g de N-[[5-bromo-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida, descrita más adelante, en 180 cm³ de dioxano, se añaden 821 mg de ácido fenilbórico, 1,14 g de carbonato de sodio en 30 cm³ de agua destilada y finalmente 347 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Se calienta a reflujo durante 90 minutos, después se deja volver a 20 °C para añadir 100 cm³ de acetato de etilo y 100 cm³ de agua destilada. La fase orgánica se lava con 100 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se decanta y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de filtración sobre vidrio fritado, se concentra el filtrado a sequedad a presión reducida (2 kPa-50 °C). El residuo se purifica por cromatografía bajo una presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm, diámetro 4,5 cm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volumen) y recogiendo frac-

30 35

ciones de 35 cm³. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a presión reducida (2 kPa, 50 °C) Se obtienen así, después de secados (90 Pa-45 °C), 2 g de N-[[5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida en forma de un aceite amarillo

5 Espectro de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) - 0,05 (s 9H), 0,85 (t, J = 8 Hz 2H), 0,92 (t, J = 7,5 Hz 3H), 1,63 (mt 2H), 2,38 (t, J = 7,5 Hz 2H), 3,56 (t, J = 8 Hz 2H), 5,70 (s 2H), de 7,30 a 7,55 (mt 5H), 7,91 (s 1H), 7,99 (s 1H), 10,59 (s ancho 1H)

10 La N-[[5-bromo-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida se obtiene de la siguiente manera

A 1 g de N-[[6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida, descrita más adelante, en 15 cm³ de cloroformo, se añaden 0,22 cm³ de piridina y después se añaden 0,14 cm³ de bromo Se agita 24 horas a 20 °C, y seguidamente se añaden 50 cm³ de diclorometano y 50 cm³ de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio Después de 10 minutos de agitación, el material insoluble se elimina por filtración sobre vidrio fritado y la fase orgánica se lava con 50 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida (2 kPa, 45 °C) El residuo se purifica por cromatografía bajo una presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm, diámetro 3,5 cm), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano (20/80 en volumen) y recogiendo fracciones de 35 cm³ Las fracciones que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan a presión reducida (2 kPa, 50 °C) Después de secado (90 Pa-45 °C), se obtienen 0,94 g de N-[[5-bromo-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida en forma de un sólido blanco que funde a 130 °C

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) - 0,08 (s 9H), 0,82 (t, J = 8 Hz 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz 3H), 1,66 (mt 2H), 2,40 (t, J = 7,5 Hz 2H), 3,52 (t, J = 8 Hz 2H), 5,66 (s 2H), 8,13 (s 1H), 8,34 (s 1H), 10,67 (s ancho 1H)

30 La N-[[6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida se obtiene de la siguiente manera

A 606 mg de hidruro de sodio al 60 %, en 20 cm³ de dimetilformamida, se añaden 3 g de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanamida en solución en 40 cm³ de dimetilformamida Después de haber enfriado a unos 5 °C, se añaden 2,68 cm³ de cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo en 10 cm³ de dimetilformamida Se deja que la temperatura vuelva a unos 21 °C y se agita durante 2 horas A continuación se evapora la mezcla de reacción a presión reducida (2 kPa, 45 °C) El residuo se recoge en 200 cm³ de

acetato de etilo y 100 cm³ de agua destilada. Se vuelve a lavar 2 veces con 100 cm³ de agua destilada y con 100 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio frito y después se evapora a presión reducida (2 kPa, 50 °C). El residuo se purifica por cromatografía bajo una presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm, diámetro 4,5 cm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volumen) y recogiendo fracciones de 100 cm³. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a presión reducida (2 kPa, 50 °C). Se obtienen después de secado (90 Pa, 50 °C), 3 g de N-[[6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida en forma de un aceite amarillo.

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) - 0,08 (s 9H), 0,83 (t ancho, J = 8 Hz 2H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz 3H), 1,67 (mt 2H), 2,40 (t, J = 7,5 Hz 2H), 3,53 (t, J = 8 Hz 2H), 5,66 (s 2H), 7,16 (dd, J = 9 y 2 Hz 1H), 7,88 (d, J = 2 Hz 1H), 7,88 (d, J = 9 Hz 1H), 10,53 (mf 1H).

15 N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanamida

A 750 mg de 3-amino-6-cloro-1H-indazol en 10 cm³ de pindina, se añaden 0,47 cm³ de cloruro de butirilo, después de haber enfriado la mezcla de reacción a unos 3 °C. Luego se deja seguidamente que el medio vuelva a 19 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad a presión reducida (2 kPa, 40 °C). El residuo se recoge en 50 cm³ de acetato de etilo, 50 cm³ de tetrahidrofurano y 50 cm³ de agua destilada. La fase orgánica se vuelve a lavar con 50 cm³ de agua destilada y con 50 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio frito y se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía bajo una presión de argón de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm, diámetro 2,5 cm), eluyendo con ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volumen) y recogiendo fracciones de 25 cm³. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y después se evaporan a presión reducida (2 kPa, 40 °C). Se obtienen, después de secado (90 Pa, 45 °C), 200 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanamida, en forma de un sólido blanco que funde a 230 °C.

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) 0,98 (t, J = 7 Hz 3H), 1,67 (mt 2H), 2,40 (t, J = 7 Hz 2H), 7,08 (dd, J = 9 y 2 Hz 1H), 7,52 (d, J = 2 Hz 1H), 7,84 (d, J = 9 Hz 1H), 10,39 (mf 1H), de 12,50 a 13,00 (mf extendido 1H).

El 3-amino-6-cloro-5-fenil-1H-indazol se obtiene a partir del 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil-indazol.

A 108,3 mg del compuesto 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil-indazol en 4,7 ml de metanol se añaden 300 µl de HCl 2 N. La reacción se expone a microondas durante 150 segundos a 140 °C.

Se vierte sobre una solución de KH_2PO_4 saturada y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas sobre MgSO_4 anhidro, se filtran y se concentran. El producto bruto obtenido se purifica sobre sílice y se obtienen 63,5 mg del compuesto 3-amino-6-cloro-5-fenil-1H-indazol.

Los compuestos de la fórmula (I) se aíslan y se pueden purificar por los métodos habituales conocidos, por ejemplo, por cristalización, cromatografía o extracción.

Los compuestos de la fórmula (I) eventualmente se pueden transformar en sales de adición con un ácido mineral u orgánico por la acción de tal ácido en el seno de un disolvente orgánico tal como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado. Estas sales forman igualmente parte de la invención.

Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se pueden citar las siguientes sales: benzenosulfonato, hidrobromuro, hidrocloruro, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, yodato, maleato, isetionato, metanosulfonato, metilen-bis-b-oxinaftoato, nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofilinaacetato y *p*-toluenosulfonato.

Los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores de las quinasas y son por tanto útiles para la prevención y el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneales y de la médula espinal y las neuropatías periféricas, la obesidad, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovarios poliquísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer.

Sus actividades han sido determinadas midiendo la inhibición de la fosforilación de la proteína Tau en los cortes de córtex de rata adulta.

Se preparan cortes de córtex de un espesor de 300 µm a partir de ratas machos OFA (Iffa-Credo) de 8-10 semanas de edad, sacrificadas por decapitación. Se incuban en 5 ml de medio DMEM que contiene piruvato y 4,5 g/l de glucosa a 37 °C durante 40 min. A continuación se lavan los cortes 2 veces con el medio, se distribuyen en los microtubos (50 µl en 500 µl de medio con o sin los compuestos a ensayar), y se incuban a 37 °C con agitación. Dos horas más tarde, se para el experimento por centrifugación. Los cortes son lisos, tratan con ultrasonido y centrifugan a 18300 g, 15

min a 4 °C Se determina la concentración en proteínas del sobrenadante mediante un ensayo comercial (BCA Protein Assay, Pierce) basado en el método de Lowry

Las muestras, desnaturalizadas previamente durante 10 min a 70 °C, se separan sobre gel vertical con 4-12 % de Bis-Tris en presencia de tampón MOPS-SDS y se electrotransfieren sobre una membrana de nitrocelulosa El inmunomarcaje se realiza por el anticuerpo monoclonal AD2 que reconoce específicamente los epítomos fosforilados Ser396/404 de la proteína Tau Las proteínas inmunorreactivas se visualizan por la adición de un segundo anticuerpo dirigido contra las IgG de ratones y acoplado a la peroxidasa y de un sustrato quimioluminiscente Los autorradiogramas obtenidos se cuantifican finalmente con la ayuda del programa de ordenador 'GeneTools' de Syngene (GeneGnome, Ozyme) para determinar la IC_{50}

Los compuestos de la fórmula (I) presentan una actividad muy interesante y en particular ciertos compuestos tienen una IC_{50} inferior a 100 μ M

Las condiciones de análisis de los productos en LC/MS han sido realizadas sobre un equipo Waters Alliance 2695 para la parte LC y Waters-Micromass Platform II para la parte de masas

Los ejemplos siguientes ilustran la invención de manera no limitante

Ejemplo A1 N-Butil-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina

Etapas 1

A una solución de 100 mg de 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil-indazol en 5 cm^3 de cloruro de metileno, se añaden 24 mg de *n*-butraldehído y 113 mg de triacetoxiborohidruro de sodio Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción está hidrolizada y seguidamente se extrae con cloruro de metileno La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice (eluyente acetato de etilo/hexano (80/20, v/v)) permite obtener 21 mg de butil-[6-cloro-5-fenil-1-(2-trimetilsilil-etoximetil)-1H-indazol-3-il]-amina (sólido amarillo)

Espectro de masas 432 $[M+H]^+$ tiempo de retención 5,26 minutos

RMN ^1H [DMSO- d_6] 7,83 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,35-7,50 (5H, m), 6,25 (1H, t, J=6Hz), 5,49 (2H, s), 3,52 (2H, t, J=8Hz), 3,24 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,39 (2H, m), 0,91 (3H, t, J=7Hz), 0,81 (2H, t, J=8Hz), -0,07 (9H, s)

Etapas 2

Se añaden 0,7 ml de HCl 2 N a una solución de 21 mg de butil-[6-cloro-5-fenil-1-(2-trimetilsilil-etoximetil)-1H-indazol-3-il]-amina en 0,3 cm^3 de metanol La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, 1 hora a reflujo y des-

pués se evapora El sólido obtenido se seca con vacío para dar 16 mg de N-butil-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina (sólido amarillo)

Espectro de masas 300[M+H]⁺, tiempo de retención 4,25 minutos

5 RMN ¹H [DMSO-d₆] 7,52 (1H, s), 7,95(1H, s), 7,35-7,50 (5H, m), 3,30 (2H, t, J=7Hz), 1,61 (2H, m), 1,40 (2H, m), 0,92 (3H, t, J=7Hz)

Ejemplo A2 3-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-ilamino)-tiofen-2-carbonitrilo

10 A 52 mg del compuesto 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol en 0,5 ml de NMP (1-metil-2-pirrolidona), se añaden 38 mg de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 20 mg de Pd₂dba₃ (tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), 52 mg de 2-ciano-3-bromotiofeno y 23 mg de terc-butolato de sodio

La reacción se expone a microondas durante 3 min a 140 °C Después de los tratamientos habituales, el producto bruto se trata con HCl 2 N en metanol para dar después de purificación 8,4 mg de 3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-ilamino)-tiofen-2-carbonitrilo

15 Espectro de masas 351[M+H]⁺, tiempo de retención 4,19 minutos

RMN ¹H [DMSO-d₆] 7,40 (1H,m), 7,48 (2H,m), 7,53 (3H,m), 7,81 (1H,s), 8,09 (1H,s), 8,27 (1H,d,J=5,5 Hz),8,91 (2H,s)

Ejemplos A3 a A5

Los ejemplos que siguen han sido obtenidos de manera equivalente al Ejemplo

20 A2

N°	Nombre	Producto de partida	Tiempo de retención/[M+H] ⁺	RMN DMSO-d ₆ salvo indicación contraria
A3	(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-piridin-2-il-amina	2-bromo piridina	2,89/ 321	7,07 ppm (l, 1H), de 7,36 ppm a 7,50 ppm (m, 5H), 7,55 ppm (l, 1H), 7,67 ppm (s, 1H), 7,87 ppm (s, 1H), 7,95 ppm (l, 1H), 8,21 ppm (l, 1H), en MeOD
A4	(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-(5-nitro-piridin-2-il)-amina	2-bromo 5-nitro-piridina	4,58/ 366	De 7,42 a 7,52 ppm (m,5H), 7,63 ppm (s,1H), 7,65 ppm (s,1H), 7,94 ppm (d, J=9Hz,1H), 8,43 ppm (dd, J=2,5-9 Hz, 1H), 9,13 ppm (d,J=2,5Hz, 1H), 7,77 ppm (sl,1H), 9,55 ppm (sl,1H)

A5	(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-(6-metoxipiridin-2-il)-amina	2-bromo-6-metoxipiridina		3,87 ppm (s, 3H), 8,31 ppm (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 ppm (dl, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,35 a 7,50 ppm (m, 5H), 7,36 ppm (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 ppm (s, 1H), 7,89 ppm (sl, 1H) en CDCl ₃
----	--	--------------------------	--	---

Ejemplo B1 N-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-fenil-urea

Etapas 1

- 5
- A una solución de 102,2 mg de 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil-indazol en 2,5 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden 39 µl de isocianato de fenilo. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y después se evapora. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice (eluyente cloruro de metileno/acetona (98/2, v/v)) permite obtener 122,5 mg de 1-[6-cloro-5-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-il]-3-fenil-urea (sólido incoloro)
- 10

Espectro de masas 493[M+H]⁺ tiempo de retención 8,02 minutos

RMN ¹H [DMSO-d₆] 9,89 (1H, s ancho), 9,86 (1H, s ancho), 8,20 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,35-7,50 (5H, m), 5,81 (2H, s), 3,66 (2H, t, J=8Hz), 0,92 (2H, t, J=8Hz), -0,12 (9H, s)

- 15
- Etapas 2**

A una solución de 106 mg de 1-[6-cloro-5-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-il]-3-fenil-urea en 12 cm³ de metanol, se añade 1 ml de HCl 2 N. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, 5 horas a reflujo y después se evapora. El sólido obtenido se seca con vacío para dar 82 mg de N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-fenil-urea (sólido incoloro)

- 20

Espectro de masas 363[M+H]⁺ tiempo de retención 5,15 minutos

RMN ¹H [DMSO-d₆] 12,64 (1H, s ancho), 9,70 (1H, s ancho), 9,59 (1H, s ancho), 8,07 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,50 (7H, m), 7,30 (2H, m), 7,0 (1H, m)

Ejemplo B2 1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(4-etoxi-fenil)-urea

- 25
- A 80 mg de 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil-indazol en 1 ml de THF se añaden 36,4 mg de isocianato de 4-etoxifenilo. Se calienta a 50 °C durante 1 h, después se hidroliza en una solución saturada de KH₂PO₄ y se extrae con cloruro de metileno. Después de secado y evaporación, el producto bruto se purifica por cromatografía sobre sílice con una mezcla de acetato de etilo/hexano. El producto obteni-

do se desproteje en 2 ml de una mezcla 1/1 de MeOH/HCl 2 N durante 3 h a reflujo
Se obtienen 62,5 mg de 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(4-etoxi-fenil)-urea

Espectro de masas 407 [M+H]⁺ tiempo de retención 4,36

RMN ¹H [DMSO-d6] 1,3(3H,t,J=7 Hz), 3,98(2H,q,J=7Hz), 6,87 y 7,36 (AA'-BB', 4H), 7,36-7,50(5H,m), 7,63(1H,s), 8,08(1H,s),9,53(2H,s),12,53(1H,s)

Ejemplos B3 a B12.

Los productos B3 a B12 se obtienen de manera equivalente al producto B2

N°	Nombre	Producto de partida	Tiempo de retención/ [M+H] ⁺	RMN DMSO-d6
B3	1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea	3,4 isocianato de diclorofenilo	4,75/ 407[M-H]	de 7,38 a 7,48 ppm (m, 6H), 7,53 ppm (d,J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 ppm (s, 1H), 7,90 ppm (d,J = 2,5 Hz, 1H), 8,01 ppm (s, 1H), 9,70 ppm (s, 1H), 9,84 ppm (s, 1H), 12,72 ppm (sl, 1H)
B4	Éster metílico del ácido 3-[3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-ureido]-propiónico	isocianato de fenilo	3,71/ 373	2,56 ppm (t,J = 6,5 Hz, 2H), 3,44 ppm (m, 2H), 3,61 (s,3H), de 7,38 a 7,50 ppm (m, 5H), 7,58 ppm (s, 1H), 7,81 (l, 1H), 8,08 ppm (s, 1H), 9,48 ppm (s, 1H), 12,52 ppm (sl, 1H)
B5	1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea	isocianato de 4-dimetilamino-fenilo	3,26/ 406	3,10 ppm (s, 6H), de 7,38 a 7,50 ppm (m, 5H), 7,64 (l, 4H), 7,66 ppm (s, 1H), 8,03 ppm (s, 1H), 9,70 ppm (s, 1H), 9,95 ppm (s, 1H), 12, 72 ppm (sl, 1H)
B6	1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-isopropil-urea	isocianato de isopropilo	3,95 329	1,16 ppm (d,J = 6,5 Hz, 6H), 3,85 ppm (m, 1H), de 7,38 a 7,50 ppm (m, 5H), 7,58 ppm (l, 1H), 7,60 ppm (s, 1H), 8,10 ppm (s, 1H), 9,36 ppm (s, 1H), 12,48 ppm (sl, 1H)

B7	1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-ciclohexil-urea	isocianato de ciclohexilo	4,37/ 369	de 1,3 a 1,9 ppm (m, 10H), 3,58 ppm (m, 1H), de 7,38 a 7,49 ppm (m, 5H), 7,57 ppm (s, 1H), 7,68 ppm (dl,J= 5,5 Hz, 1H), 8,10 ppm (s, 1H), 9,38 ppm (s, 1H), 12,48 ppm (sl, 1H)
B8	1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3-trifluorometilfenil)-urea	isocianato de 3-trifluorometilfenilo	4,61/ 431	7,34 ppm (dl,J = 8 Hz, 1H), de 7,38 ppm a 7,49 ppm (m, 5H), 7,53 ppm (t,J = 8 Hz, 1H), 7,66 ppm (s, 1H), 7,69 ppm (dl,J = 8 Hz, 1H), 7,98 ppm (sl, 1H), 8,03 ppm (s, 1H), 9,71 ppm (s, 1H), 9,96 ppm (s, 1H), 12,76 ppm (sl, 1H)
B9	1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(2-tiofen-2-il-etil)-urea	isocianato de 2-tiofen-2-il-etilo	4,2/ 397	3,02 ppm (t,J = 7 Hz, 2H), 3,46 ppm (m, 2H), 6,92 ppm (dd,J = 1,5 – 3,5 Hz, 1H), 6,95 ppm (dd,J = 3,5 – 5 Hz, 1H), 7,32 ppm (dd,J = 1,5 – 5 Hz, 1H), de 7,37 a 7,49 ppm (m, 5H), 7,58 ppm (s, 1H), 7,80 ppm (tl,J = 6 Hz, 1H), 8,08 ppm (s, 1H), 9,50 ppm (s, 1H), 12,48 ppm (sl, 1H)
B10	1-Benzo[1,3]-dioxol-5-il-3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea	1-benzo[1,3]dioxol-5-isocianato	4,19/ 407	5,97 ppm (s, 2H), 6,81 ppm (dd,J = 2,5 – 8,5 Hz, 1H), 6,84 ppm (d,J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 ppm (d,J = 2,5 Hz, 1H), de 7,35 a 7,50 ppm (m, 5H), 7,65 ppm (s, 1H), 8,05 ppm (s, 1H), 9,56 ppm (s, 1H), 9,6 ppm (s, 1H), 12,65 (sl, 1H)

B11	1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-urea	3,5-dimetil-isoxazol-4-isocianato	3,76/ 382	2,13 ppm (s, 3H), 2,29 ppm (s, 3H), de 7,36 a 7,50 ppm (m, 5H), 7,64 ppm (s, 1H), 8,03 ppm (s, 1H), 8,75 ppm (s, 1H), 9,74 ppm (s, 1H), 12,68 ppm (sl, 1H)
B12	1-Bencil-3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea	isocianato de bencilo	4,2/ 377	4,43 ppm (d, J = 6 Hz, 2H), de 7,20 a 7,50 ppm (m, 10H), 7,58 ppm (s, 1H), 8,10 ppm (sl, 2H), 9,57 ppm (s, 1H), 12,50 ppm (s, 1H)
B13	(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-fenetil-tiourea	Tioisocianato de fenetilo		2,96 ppm (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,86 ppm (dt, J = 5,5 y 7,0 Hz, 2H), de 7,15 a 7,35 ppm (m, 5H), de 7,35 a 7,50 ppm (m, 5H), 7,64 ppm (s, 1H), 8,37 ppm (s, 1H), 10,14 ppm (t, J = 5,5 Hz, 1H), 10,97 ppm (s, 1H), 12,73 ppm (s, 1H)

Ejemplo C1 1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-urea

5 Etapa 1

A 387,8 mg de 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil-indazol en 2 ml de cloruro de metileno, se añaden sucesivamente 62 µl de piridina y 12 µl de cloroformiato de etilo. Después de 75 min la reacción ha terminado. Después de hidrólisis, extracción y evaporación, se obtienen 571 mg del carbamato bruto éster etílico del ácido (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-carbámico.

10

Etapa 2

A 106 mg del carbamato precedente en 2,5 ml de trifluorotolueno, se añaden 377 mg de 3-aminopropil-1-metil-piperazina y se lleva a cabo la reacción con exposición a microondas durante 20 min a 200 °C. Después de purificación por LC/MS preparativa (acetonitrilo/tampón pH=9) se obtienen 60 mg de 1-[6-cloro-5-fenil-1-(2-trimetilsilani-etoxi)metil]-1H-indazol-3-il]-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-urea.

15

Etapas 3

El compuesto precedente se recoge en 2 ml de una mezcla 1/1 de MeOH/HCl 2 N y se mantiene durante 3 h a reflujo

5 RMN ¹H [DMSO-d₆] 1,63(2H,m), 2,18(3H,s),2,33(10H,m),3,21(2H,m),7,36-7,48(5H,m), 7,58(1H,s),7,66(1H,t,J=5,5Hz),8,08(1H,s),9,37(1H,s)12,70(1H,s)

Ejemplo C2 a C19

Los productos C2 a C19 se obtienen de manera equivalente al producto C1

N°	Nombre	Producto de partida	Tiempo de retención/ [M+H] ⁺	RMN DMSO-d ₆
C2	1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3-imidazol-1-il-propil)-urea	3-imidazol-propil-1-amina	3/ 395	2,05 ppm (m, 2H), 3,24 ppm (m, 2H), 4,25 ppm (t,J = 6 Hz, 2H), de 7,38 a 7,49 ppm (m, 5H), 7,61 ppm (s, 1H), 7,69 ppm (sl, 1H), 7,76 ppm (d,J = 5,5 Hz, 1H), 7,83 ppm (sl, 1H), 8,08 ppm (s, 1H), 9,19 ppm (s, 1H), 9,53 ppm (s, 1H), 12,53 ppm (sl, 1H)
C4	1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(2-hidroxi-etil)-urea	etanolamina	3,36/ 331	3,27 ppm (m, 2H), 3,49 ppm (t,J = 6,5 Hz, 2H), de 7,38 a 7,50 ppm (m, 5H), 7,59 ppm (s, 1H), 7,83 ppm (l, 1H), 8,10 ppm (s, 1H), 9,49 ppm (s, 1H), 12,50 ppm (sl, 1H)
C5	1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-urea	(4-metil-piperazin-1-il)-propil-amina	2,52/ 427	
C6	(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico	pirrolidina	4/ 340	1,84 ppm (m, 4H), 3,37 ppm (m, 4H), de 7,37 a 7,49 ppm (m, 5H), 7,61 ppm (s, 1H), 7,72 ppm (s, 1H), 8,80 ppm (s, 1H), 12,62 ppm (s, 1H)

C7	Éster metílico del ácido (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-carbámico	cloroformiato de metilo	4,1/ 302	3,66 ppm (s, 3H), de 7,33 ppm a 7,49 ppm (m, 5H), 7,65 ppm (s, 1H), 7,78 ppm (s, 1H), 10,1 ppm (s, 1H), 12,80 ppm (s, 1H)
C8	(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea	amoniaco	3,39/ 287	6,89 ppm (sl, 2H), de 7,37 ppm a 7,49 ppm (m, 5H), 7,59 ppm (s, 1H), 8,09 ppm (s, 1H), 9,37 ppm (s, 1H), 12,51 ppm (sl, 1H)
C9	Éster bencílico del ácido (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-carbámico	cloroformiato de bencilo	4,5/ 378	5,14 ppm (s, 2H), de 7,29 a 7,49 ppm (m, 10H), 7,65 ppm (s, 1H), 7,78 ppm (s, 1H), 10,08 ppm (sl, 1H), 10,77 ppm (sl, 1H)
C10	Éster alílico del ácido (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-carbámico	cloroformiato de alilo	4,4/ 328	4,61 ppm (dl, J = 5Hz, 2H), 5,21 ppm (dl, H = 11Hz, 1H), 5,34 ppm (dl, J = 17,5 Hz, 1H), 5,96 ppm (m, 1H), de 7,39 a 7,49 ppm (m, 5H), 7,65 ppm (s, 1H), 7,78 ppm (s, 1H), 10,08 ppm (sl, 1H), 12,76 ppm (sl, 1H)
C11	Éster isobutílico del ácido (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-carbámico	cloroformiato de isobutilo	4,55/ 344	0,90 ppm (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,90 ppm (m, 1H), 3,86 ppm (d, J = 6,5 Hz, 2H), de 7,38 ppm a 7,49 ppm (m, 5H), 7,66 ppm (s, 1H), 7,79 ppm (s, 1H), 9,93 ppm (sl, 1H), 12,93 ppm (sl, 1H)
C12	(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-amida del ácido pipendin-1-carboxílico	pipendina	3,92/ 355	1,40 ppm (m, 4H), 1,60 ppm (m, 2H), 3,43 ppm (m, 4H), de 7,37 ppm a 7,50 ppm (m, 5H), 7,61 ppm (s, 1H), 7,62 ppm (s, 1H), 9,07 ppm (s, 1H), 12,62 ppm (s, 1H)

C13	(1-(3-Azetidin-1-il-propil)-3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea	azetidina (doble adición)		1,50 ppm (m, 2H), 2,02 ppm (m, 1H), 3,20 ppm (m, 2H), 2,54 ppm (enmascarado, 2H), 3,27 ppm (enmascarado, 4H), de 7,35 ppm a 7,50 ppm (m, 5H), 7,59 ppm (s, 1H), 7,72 ppm (tl, J = 6 Hz, 1H), 8,09 ppm (s, 1H), 9,44 ppm (s, 1H), 12,50 ppm (s, 1H)
C14	1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3-cloro-propil)-urea	azetidina (abertura de HCl)	4,26/ 363	1,94 ppm (m, 2H), 3,30 ppm (enmascarado, 2H), 3,60 ppm (t, J = 6,5 Hz, 2H), de 7,38 ppm a 7,50 ppm (m, 5H), 7,58 ppm (s, 1H), 7,60 ppm (tl, J = 6 Hz, 1H), 8,07 ppm (s, 1H), 9,40 ppm (s, 1H), 12,41 ppm (s, 1H)
C15	1-(6,7-Difluoro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3-imidazol-1-il-propil)-urea	3-imidazol-1-il-propil amina		1,94 ppm (m, 2H), 3,18 ppm (q, J = 6,5 Hz, 2H), 4,02 ppm (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,89 ppm (s, 1H), 7,21 ppm (s, 1H), 7,42 ppm (tl, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 ppm (tl, J = 7,5 Hz, 2H), 7,55 ppm (dl, J = 7,5 Hz, 2H), 7,65 ppm (s, 1H), 7,73 ppm (tl, J = 6,5 Hz, 1H), 8,05 ppm (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,58 ppm (s, 1H)
C16	1-(3-Amino-propil)-3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea	3-amino-propilamina	2,74/ 344	1,77 ppm (m, 2H), 2,81 ppm (m, 2H), 3,28 ppm (m, 2H), de 7,38 ppm a 7,50 ppm (m, 5H), 7,60 ppm (s, 1H), 7,81 ppm (m, 3H), 8,08 ppm (s, 1H), 9,54 ppm (s, 1H), 12,54 ppm (s, 1H)

C17	1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-[4-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-butil]-urea	4-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-butilamina	2,95/ 486	1,51 ppm (m, 2H), 1,90 ppm (m, 2H), 3,26 ppm (m, 2H), 4,23 ppm (t, J = 7 Hz, 2H), de 7,37 ppm a 7,49 ppm (m, 5H), 7,58 ppm (s, 1H), 7,75 ppm (m, 2H), 8,08 ppm (s, 1H), 8,37 ppm (d, J = 2 Hz, 1H), 8,47 ppm (m, 1H), 8,69 ppm (dd, J = 1,5 – 5Hz, 1H), 9,00 ppm (sl, 1H), 9,12 ppm (d, J = 2 Hz, 1H), 9,48 ppm (s, 1H), 12,40 ppm (sl, 1H)
C18	1-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-urea	2-pirrolidin-1-il-etil-amina	2,8/ 384	1,83 ppm (m, 2H), 1,99 ppm (m, 2H), 3,03 ppm (m, 2H), 3,28 ppm (m, 2H), 3,56 ppm (enmascarado, 4H), de 7,36 ppm a 7,49 ppm (m, 5H), 7,61 ppm (s, 1H), 7,80 ppm (tl, J = 5,5 Hz, 1H), 8,08 ppm (s, 1H), 9,65 ppm (s, 1H), 10,02 ppm (sl, 1H), 12,62 ppm (sl, 1H)
C19	(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-pirrolidin-1-carboxílico	2,5-dimetil-pirrolidina	4,08/ 369	1,10 y 1,21 ppm (d, J = 7 Hz, 6H), 1,50 y 1,61 ppm (m, 2H), 1,99 y 2,12 ppm (m, 2H), 4,03 y 4,15 ppm (m, 2H), de 7,36 a 7,49 ppm (m, 5H), 7,60 ppm (s, 1H), 7,67 y 7,69 ppm (s, 1H), 8,52 y 8,66 ppm (s, 1H), 12,60 ppm (sl, 1H)

Ejemplo D1 N-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-acetamida

- 5 A 50 mg de 3-amino-6-cloro-5-fenil-1H-indazol en 3 ml de acetonitrilo y 12 mg de ácido acético, se añaden 33 mg de acetil-imidato de metilo. La reacción se expone a microondas durante 5 min a 180 °C. Después de los tratamientos habituales, y purificación sobre sílice, se obtienen 35 mg de N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-acetamida.

Ejemplos D2 a D4

- 10 Los productos que siguen han sido obtenidos de manera equivalente a D1,

N°	Nombre	Producto de partida	Tiempo de retención/ [M+H] ⁺	RMN
D2	N-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-6-metoxipirazin-2-carboxamida	6-metoxipirazin-2-etoximi-dato	3,61/ 379	4,08 ppm (s, 3H), de 7,40 a 7,50 ppm (m, 5H), 7,68 ppm (s, 1H), 7,93 ppm (s, 1H), 8,24 ppm (sl, 1H), 8,43 ppm (s, 1H), 8,69 ppm (sl, 1H), 9,27 ppm (s, 1H), 12,80 ppm (sl, 1H)
D3	N-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-benzamidina	fenil-etoximi-dato	3,42/ 347	de 7,36 ppm a 7,50 ppm (m, 8H), 7,64 ppm (s, 1H), 7,80 ppm (s, 1H), 8,12 ppm (m, 2H), 8,24 ppm (sl, 1H), 8,76 ppm (sl, 1H), 12,60 ppm (sl, 1H)
D4	N-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-pindina-2-carboxamida	piridil-2-etoxi-imidato		De 7,35 a 7,50 ppm (m, 5H), 7,54 ppm (dd, J = 5,0 y 7,5 Hz, 1H), 7,67 ppm (s, 1H), 7,87 ppm (s, 1H), 7,94 ppm (dt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H), 8,30 ppm (sl, 1H), 8,58 ppm (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,64 ppm (sl, 1H), 8,58 ppm (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 12,70 ppm (sl, 1H)

Ejemplo E1 N-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida

Etapas 1

- 5 A una solución de 54,1 mg de 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsiletoxi)metil-indazol en 2 ml de cloruro de metileno, se añaden 0,236 cm³ de pindina y 26,5 mg de cloruro de 3-metoxifenil-sulfonilo. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y después se evapora. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice (eluyente cloruro de metileno/acetona (98/2, v/v)) permite obtener 70 mg de 1N-[6-cloro-5-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-il]-3-metoxi-bencenosulfonamida (espuma incolora)
- 10

Espectro de masas 546[M+H]⁺ tiempo de retención 4,24 minutos

RMN ¹H [DMSO-d₆] 10,96 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,30-7,55 (8H, m), 7,17 (1H, dd), 5,63 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=8Hz), 0,74 (2H, t, J=8Hz), - 0,12 (9H, s)

Etapas 2

- 5 A una solución de 10,8 mg de 1N-[6-cloro-5-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-il]-3-metoxi-bencenosulfonamida en 1 cm³ de metanol, se añade 1 cm³ de HCl 2 N. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, 1 hora a reflujo y después se evapora. El sólido obtenido se seca con vacío para dar 8 mg de N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida (sólido incoloro)
- 10

Espectro de masas 414[M+H]⁺ tiempo de retención 4,04 minutos

RMN ¹H [DMSO-d₆] 12,90 (1H, s ancho), 10,74(1H, s ancho), 7,67 (1H, s), 7,31-7,56 (10H, s), 7,20 (1H, dd), 3,77 (3H, s)

- Las composiciones farmacéuticas según la invención están constituidas por un compuesto de la fórmula (I) o una sal de dicho compuesto, en estado puro o en forma de una composición en la cual está asociado con otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. Los medicamentos según la invención se pueden emplear por vía oral, parenteral, rectal o tópica.
- 15

- Como composiciones sólidas para administración oral, se pueden utilizar los comprimidos, las píldoras, los polvos (cápsulas de gelatina, sobres) o los gránulos. En estas composiciones, el principio activo según la invención se mezcla con uno o varios diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, bajo una corriente de argón. Estas composiciones pueden comprender igualmente otras sustancias aparte de los diluyentes, por ejemplo uno o varios lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, un colorante, un recubrimiento (grageas) o un barniz.
- 20
- 25

- Como composiciones líquidas para administración oral, se pueden utilizar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes tales como agua, etanol, glicerol, aceites vegetales o aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender otras sustancias aparte de los diluyentes, por ejemplo productos humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes o estabilizantes.
- 30

- Las composiciones estériles para administración parenteral, pueden ser preferiblemente soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como disolvente o vehículo, se puede emplear agua, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo u otros disolventes orgánicos adecuados. Estas composiciones pueden
- 35

contener igualmente adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonzantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización se puede hacer de varias formas, por ejemplo por filtración aséptica, incorporando agentes esterilizantes a la composición, por irradiación o por calor. Se pueden preparar igualmente bajo la forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas en el momento de su empleo en agua estéril o en otro medio estéril inyectable.

Las composiciones para administración rectal son los supositorios o las cápsulas rectales que contienen, aparte del producto activo, excipientes tales como manteca de cacao, glicéridos semi-sintéticos o polietilenglicoles.

Las composiciones para administración tópica pueden ser por ejemplo cremas, lociones, colirios, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

La invención tiene por objeto los compuestos de aminolindazol de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y su utilización para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a prevenir y tratar las enfermedades que pueden resultar de una actividad anormal de quinasas como, por ejemplo, las implicadas en las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneanos y de la médula espinal y las neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovarios poliquísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer.

Como actividad anormal de las quinasas se pueden mencionar por ejemplo la de la PI3K, Akt, GSK3beta, los CDK's.

En terapia humana, los compuestos según la invención son particularmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneanos y de la médula espinal y las neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovarios poliquísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer.

Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada, generalmente están comprendidas entre 5 mg y 1000 mg al día por vía oral para un adulto variando las dosis unitarias de 1 mg a 250 mg de sustancia activa.

De una forma general, el médico determinará la posología apropiada en función de la edad, el peso y otros factores propios del sujeto a ser tratado

Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones según la invención

EJEMPLO A

5 Se preparan, según la técnica habitual, cápsulas de gelatina con una dosis de 50 mg de producto activo que tienen la siguiente composición

	- Compuesto de la fórmula (I)	50 mg
	- Celulosa	18 mg
	- Lactosa	55 mg
10	- Sílice coloidal	1 mg
	- Carboximetilalmidón sódico	10 mg
	- Talco	10 mg
	- Estearato de magnesio	1 mg

EJEMPLO B

15 Se preparan, según la técnica habitual, comprimidos con una dosis de 50 mg de producto activo que tienen la siguiente composición

	- Compuesto de la fórmula (I)	50 mg
	- Lactosa	104 mg
	- Celulosa	40 mg
20	- Polividona	10 mg
	- Carboximetilalmidón sódico	22 mg
	- Talco	10 mg
	- Estearato de magnesio	2 mg
	- Sílice coloidal	2 mg

25 - Mezcla de hidroximetilcelulosa, glicerina, óxido de titanio
(72-3,5-24,5) c s p 1 comprimido recubierto con película con un peso total de 245 mg

EJEMPLO C

30 Se prepara una solución inyectable que contiene 10 mg de producto activo que tiene la siguiente composición

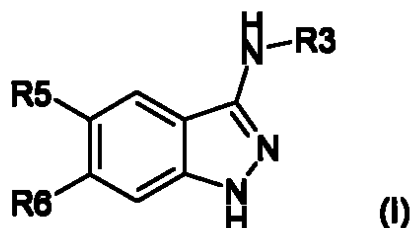
	- Compuesto de la fórmula (I)	10 mg
	- Ácido benzoico	80 mg
	- Alcohol bencílico	0,06 ml
	- Benzoato de sodio	80 mg
35	- Etanol al 95 %	0,4 ml
	- Hidróxido de sodio	24 mg

- Propilenglicol 1,6 ml
- Agua c s p 4 ml

5 La presente invención se refiere igualmente al método de prevención y de tratamiento de las enfermedades en las que está implicada una fosforilación de la proteína Tau, mediante la administración de un compuesto de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables

REIVINDICACIONES

1 Los compuestos de la fórmula (I), en la cual



5 R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR1R2, CSNR1R2, CSNR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, 10 C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, arilo, heteroarilo, heterociclo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

R5, R6, se eligen independientemente uno de otro entre los radicales siguientes, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, 15 C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), arilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, 20 OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

R1, R2, R8, R9, R10, R11 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo 25 (1-6C), arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

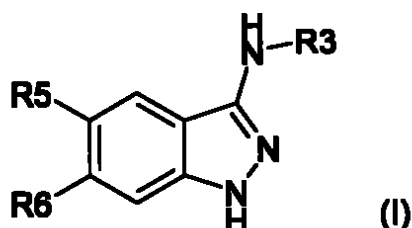
30 R1 y R2 o R8 y R9 o R10 y R11 pueden formar un ciclo de 5 o 6 miembros que tiene o no un heteroátomo tal como O, S, N,

y cuando R3 es un heteroarilo nitrogenado de 6 miembros o un tiazolilo o un imidazolilo o un oxazolilo, entonces al menos uno de los R5, R6, es un arilo que está eventual-

mente sustituido con 1 o vanos sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, anilo, heteroanilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables

2 Los compuestos de la fórmula (I), en la cual



- 10 R₃ es un radical alquilo (1-6C), anilo, anil-alquilo (1-6C), heteroanilo, heteroanil-alquilo (1-6C), anilo o heteroanilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, CONR₁R₂, CSNR₁R₂, COOR₁, SO₂R₁, C(=NH)NR₁, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o vanos sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁,
 15 COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, anilo, heteroanilo, formilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

- R₅ es un anilo eventualmente sustituido con 1 o vanos sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, anilo, heteroanilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

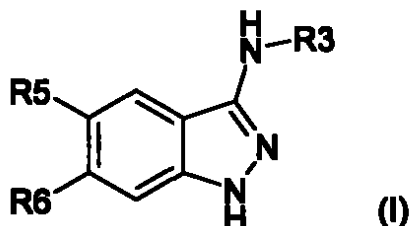
- R₆ es un radical halógeno, metilo, ciclopropilo, CN, OH, metoxi, trifluorometilo, etilenilo, acetilenilo, trifluorometoxi, NO₂, NH₂, NMe₂,

- R₁, R₂ son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alquenoilo, alquinilo, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

- 30 R₁ y R₂ pueden formar un ciclo de 5 o 6 miembros que tiene o no un heteroátomo tal como O, S, N,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables

3 Los compuestos de la fórmula (I), en la cual



- 5 R3 es un radical alquilo (1-6C), anilo, ani-alquilo (1-6C), heteroanilo, heteroani-alquilo (1-6C), anilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, hetero-
cicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilo, alqueno, alquino, CONR1R2,
CSNR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sus-
tituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1,
10 COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1,
SO₂R1, NH₂SO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, anilo,
heteroanilo, formilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-
6C),

- 15 R5 es un fenilo eventualmente sustituido con 1 o varios sustituyentes elegidos entre
halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11,
NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10,
NH₂SO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, anilo, heteroanilo, formilo, trifluo-
rometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

- 20 R6 es un radical halógeno, metilo, ciclopropilo, CN, OH, metoxi, trifluorometilo, etileni-
lo, acetilenilo, trifluorometoxi, NO₂, NH₂, NMe₂,

- R1, R2 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alque-
nilo, alquino, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o
varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂,
NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

- 25 R1 y R2 pueden formar un ciclo de 5 o 6 miembros que tiene o no un heteroátomo tal
como O, S, N,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus
sales farmacéuticamente aceptables

4 Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre

- 30 N-(biciclo[2,2,1]hept-5-en-2ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-(3,3-dimetilbutil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-(3-fenilpropil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

- 6-cloro-N-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(ciclopentilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[3-(metiltio)propil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(fenilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 5 6-cloro-N-(ciclohexilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-propil-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 hidrato de 6-cloro-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[(4-metoxifenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 10 6-cloro-N-(fenilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[(4-cianofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 N-[(4-clorofenil)metil]-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[(3-metoxifenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 15 N-[4-[[[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]amino]metil]fenil]-acetamida
 6-cloro-N-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[(4-fluorofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[3-(4-metilfenoxi)fenilmetil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 20 N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[(6-metoxi-2-naftalenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[(pentafluorofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 25 6-cloro-N-[[4-(metiltio)fenil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 N-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(3-tienilmetil)-1H-indazol-3-amina
 N-(biciclo[2,2,1]hept-5-en-2ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 30 N-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 N-([2,2'-bitiofen]-5-ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-[[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[[1-metil-1H-imidazol-2-il]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 35 6-cloro-N-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[(5-metil-2-furanil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina

- 6-cloro-5-fenil-N-(1H-pirrol-2-ilmetil)-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(1H-imidazol-2-il)metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(1H-imidazol-4-il)metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)-1H-indazol-3-amina
- 5 6-cloro-N-[[2-metil-1H-imidazol-4-il]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-[[2-fenil-1H-imidazol-4-il]metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-1H-indazol-3-amina
- 10 4-[5-[[[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]amino]metil]-2-furanil]-bencenosulfonamida
 6-cloro-5-fenil-N-(3-tienilmetil)-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-[[2-fenil-1H-imidazol-4-il]metil]-1H-indazol-3-amina
 2-[[[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]amino]metil]-5-(metiltio)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo
- 15 6-cloro-5-fenil-N-[[5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-furanil]metil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-[2-(1-pipendinil)etil]-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[2-(4-morfolinil)etil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(3,5-diclorofenil)-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(2-propenil)-urea
- 20 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(fenilmetil)-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-4-(fenoxifenil)-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-[(4-metoxifenil)metil]-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-[4-(trifluorometil)fenil]-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-metoxifenil)-urea
- 25 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-ciclohexil-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-propil-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-clorofenil)-urea
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-fluorofenil)-urea
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-N'-triclido[3 3 1 13,7]dec-1-il-urea
- 30 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-metilfenil)-urea
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-metil-bencenosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-metanosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-2-propanosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida
- 35 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-bencenosulfonamida

- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-(trifluorometil)-bencenosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-5-(3-isoxazolil)-2-tiofenosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-fluoro-bencenosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida
 5 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-bencanometanosulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-(1,1-dimetiletil)-bencenosulfonamida
 N-[4-[[[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)amino]sulfonil]fenil]-Acetamida
 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-metil-bencanometanosulfonamida
 10 6-cloro-N-(pentafluorofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(3,4-difluorofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-5-fenil-N-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(4-fluorofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 15 6-cloro-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[4-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 20 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N,5-difenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(1-piridinil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 6-cloro-N-(2-piridinil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 25 sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables
 5 Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se elige entre
 N-butil-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
 30 3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-ilamino)-tiofen-2-carbonitrilo
 (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-piridin-2-il-amina
 (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-(5-nitro-piridin-2-il)-amina
 (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-(6-metoxi-piridin-2-il)-amina
 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-fenil-urea
 35 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(4-etoxi-fenil)-urea
 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea

- éster metílico del ácido 3-[3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-ureido]-propiónico
1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea
1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-isopropil-urea
1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-ciclohexil-urea
- 5 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea
1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(2-tiofen-2-il-etil)-urea
1-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea
1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-urea
1-bencil-3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea
- 10 1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-fenetil-tiourea
1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-urea
1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3-imidazol-1-il-propil)-urea
1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(2-hidroxi-etil)-urea
1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-urea
- 15 (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico
éster metílico del ácido (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-carbámico
(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea
éster bencílico del ácido (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-carbámico
éster alílico del ácido (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-carbámico
- 20 éster isobutílico del ácido (6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-carbámico
(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-amida del ácido pipendin-1-carboxílico
1-(3-azetidin-1-il-propil)-3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea
1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3-cloro-propil)-urea
1-(6,7-difluoro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(3-imidazol-1-il-propil)-urea
- 25 1-(3-amino-propil)-3-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-urea
1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-[4-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-butil]-urea
1-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-urea
(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-pirrolidin-1-carboxílico
N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-acetamidina
- 30 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-6-metoxi-pirazin-2-carboxamidina
N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-benzamidina
N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-pindina-2-carboxamidina
N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida
- son racémicos, sus enantiómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente
- 35 aceptables

6 Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, utilizado para preparar un medicamento

7 Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende en un medio farmacéuticamente aceptable, un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5

8 Un medicamento según la reivindicación 7, caracterizado porque contiene al menos un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su aplicación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades en las que se observa una fosforilación de la proteína Tau

9 Un medicamento según la reivindicación 8, caracterizado porque contiene al menos un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su aplicación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneanos y de la médula espinal y las neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovarios poliquísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer

10 Un medicamento según la reivindicación 9, caracterizado porque la enfermedad neurodegenerativa es o la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal o la enfermedad de Pick

11 Un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) tal como se definen en la reivindicación 1, y para los cuales R3 es alquilo (1-6C), alquilo (1-6C), heteroaril-alquilo (1-6C), heterocicloalquilo, cicloalquilo, polícicloalquilo, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C) y R1, R2, son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alqueno, alquino, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, a partir de un derivado de la fórmula (I) en el que R3 es H, de un derivado R1CHO y del triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano y transformar eventualmente el producto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable

- 12 Un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) tal como se definen en la reivindicación 1, y para los cuales R3 es CONR1R2 y R1, R2, son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios
- 5 sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi a partir de OCNR1 y de un derivado de la fórmula (I) en el que R3 es H en tetrahidrofurano y transformar eventualmente el producto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable
- 10 13 Un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) tal como se definen en la reivindicación 1 y para los cuales R3 es SO₂R1 y R1 es un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1, o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi a partir de un cloruro de sulfonilo R1SO₂Cl y de un deriva-
- 15 do de la fórmula (I) en el que R3 es H en diclorometano en presencia de una base y transformar eventualmente el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable
- 14 En calidad de productos intermedios, los siguientes
- 20 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol
 N-[[5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-butanamida
 N-[[5-bromo-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-butanamida
 N-[[6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-butanamida

PATENTE DE INVENCION

5

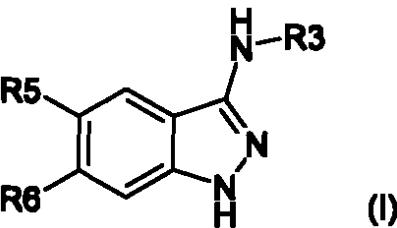
Nuevos derivados de aminoindazol utilizados como medicamentos y composiciones farmacéuticas que los contienen

AVENTIS PHARMA SA.

10

RESUMEN

La presente invención se refiere a los nuevos derivados de la fórmula general (I), en la cual



15 R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, hetero-cicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1,

20 R5, R6 se eligen independientemente uno de otro entre los radicales siguientes, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), arilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos

REQUETE PCT

FRAV2002/023

Original (pour PRESENTATION) Imprimé le 03 08 2003 01 55 34 PM

0	Réservé à l'office récepteur	
0-1	Demande internationale No	
0-2	Date du dépôt international	
0-3	Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"	
0-4	Formulaire PCT/RO/101 Requête PCT	
0-4-1	Préparé avec	PCT-EASY Version 2.92 (mis à jour 01 01.2003)
0-5	Pétition Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets	
0-6	Office récepteur (choisi par le déposant)	Institut national de la propriété industrielle (France) (RO/FR)
0-7	Référence du dossier du déposant ou du mandataire	FRAV2002/023
I	Titre de l'invention	NOUVEAUX DERIVES D'AMINOINDAZOLES A TITRE DE MEDICAMENTS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT.
II	Déposant	
II-1	Cette personne est	Déposant seulement
II-2	Déposant pour	Tous les Etats désignés
II-4	Nom	AVENTIS PHARMA S.A.
II-5	Adresse	20 Avenue Raymond Aron F-92160 ANTONY France
II-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
II-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
II-8	No de téléphone	01 55 71 71 71
II-9	No de télécopieur	01 47 02 50 14
II-10	Courriel électronique	www.aventispharma fr
III-1	Déposant et/ou Inventeur	
III 1 1	Cette personne est	Inventeur seulement
III-1-4	Nom (NOM DE FAMILLE Prénom)	LESUISSE, Dominique
III 1-5	Adresse	11 rue des Fédérés F-93100 MONTREUIL France

III-2	Déposant et/ou Inventeur	
III-2.1	Cette personne est	Inventeur seulement
III-2.4	Nom (NOM DE FAMILLE Prénom)	DUTRUC-ROSSET, Gilles
III-2.5	Adresse	21 Avenue du Docteur Arnold Metter F-75012 PARIS France
III-3	Déposant et/ou Inventeur	
III-3.1	Cette personne est	Inventeur seulement
III-3.4	Nom (NOM DE FAMILLE Prénom)	HALLEY, Franck
III-3.5	Adresse.	26 rue de la Borne du Diable F-92310 SEVRES France
III-4	Déposant et/ou Inventeur	
III-4.1	Cette personne est	Inventeur seulement
III-4.4	Nom (NOM DE FAMILLE Prénom)	BABIN, Didier
III-4.5	Adresse	22 rue de la Grenouillette F-78180 MONTIGNY France
III-5	Déposant et/ou Inventeur	
III-5.1	Cette personne est	Inventeur seulement
III-5.4	Nom (NOM DE FAMILLE Prénom)	ROONEY, Thomas
III-5.5	Adresse:	2 Place du Champ des Cordes F-91400 ORSAY France
IV-1	Mandataire Représentant commun ou adresse pour la correspondance La personne nommée ci-dessous est/ a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes comme	mandataire
IV-1.1	Nom (NOM DE FAMILLE Prénom)	MOREL-PECHEUX, Muriel
IV-1.2	Adresse.	AVENTIS PHARMA S A. Direction Brevets 20 Avenue Raymond Aron F-92165 ANTONY CEDEX France
IV-1.3	No. de téléphone	01 55 71 44 52
IV-1.4	No de télécopieur	01 55 71 72 91
IV-1.5	Courrier électronique	muriel.morel-pecheux@aventis.com

108
108

V	Désignation d Etats	
V 1	Brevet régional (d'autres formes de protection ou de traitement, le cas échéant, sont spécifiées entre parenthèses pour les Etats désignés concernés)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW et tout autre Etat qui est un Etat contractant du Protocole de Harare et du PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet eurasien et du PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG et tout autre Etat qui est un Etat membre de l'OAPI et un Etat contractant du PCT
V-2	Brevet national (d'autres formes de protection ou de traitement, le cas échéant, sont spécifiées entre parenthèses pour les Etats désignés concernés)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Brevet national (Etats devenus parties au PCT après la diffusion de la présente version du logiciel EASY)	PG PAPOUASIE NOUVELLE GUINEE SY SYRIE
V-5	Déclaration concernant les désignations de précaution Outre les désignations faites sous les rubriques V 1 V-2 et V-3, le déposant fait aussi conformément à la règle 4.9.b) toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT à l'exception de toute désignation(s) indiquée(s) dans la rubrique V-6 ci-dessous Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité sera considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai	
V-6	Exclusion(s) des désignations de précaution	NEANT
VI 1	Revendication de priorité d'une demande nationale antérieure	
VI-1 1	Date de dépôt	05 septembre 2002 (05 09.2002)
VI-1-2	Numéro	02 10962
VI 1 3	Pays	FR

VI-2	Revendication de priorité d'une demande nationale antérieure		
VI-2 1	Date de dépôt	22 octobre 2002 (22 10 2002)	
VI 2-2	Numéro	60/419,965	
VI 2-3	Pays	US	
VII 1	Administration chargée de la recherche internationale choisie	Office européen des brevets (OEB) (ISA/EP)	
VII-2	Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure mention de cette recherche		
VII-2-1	Date	11 juin 2003 (11.06 2003)	
VII-2-2	Numéro	PA 629298	
VII-2-3	Pays (ou office régional)	EP	
VIII	Déclarations	Nombre de déclarations	
VIII 1	Déclaration relative à l'identité de l'inventeur	-	
VIII-2	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international de demander et d'obtenir un brevet	-	
VIII-3	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international de revendiquer la priorité de la demande antérieure	-	
VIII-4	Déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)	-	
VIII-5	Déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté	-	
IX	Bordereau	Nombre de feuilles	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-1	Requête (y compris les feuilles pour déclaration)	5	-
IX-2	Description	46	-
IX-3	Revendications	12	-
IX-4	Abrégé	1	EEABST00.TXT
IX-5	Dessins	0	-
IX-7	TOTAL	64	
	Éléments joints	Document(s) papier joint(s)	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-8	Feuille de calcul des taxes	✓	-
IX-11	Copie du pouvoir général	référence n° PG 11904	-
IX-13	Document(s) de priorité -	Élément(s) VI-1	-
IX-17	Disquette PCT-EASY	-	Disquette
IX-19	Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé		
IX-20	Langue de dépôt de la demande internationale	français	

REQUETE PCT

FRAV2002/023

Original (pourPRESENTATION) - Imprimé le 03 09.2003 01 55 34 PM

X-1	Signature du déposant, du mandataire ou du représentant commun	
X 1 1	Nom (NOM DE FAMILLE Prénom)	MOREL-PECHEUX, Muriel

RESERVE A L'OFFICE RECEPTEUR

10-1	Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale	
10-2	Dessins	
10-2-1	Reçus	
10-2-2	non reçus	
10-3	Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale	
10-4	Date de réception, dans les délais des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT	
10-5	Administration chargée de la recherche internationale	ISA/EP
10-6	Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche	

RESERVE AU BUREAU INTERNATIONAL

11-1	Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international	
------	--	--

La présente invention concerne les nouveaux dérivés de formule générale (I) dans laquelle

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroary
 usionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, hétérocycloalkyle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles,
 alkényle, alkynyle, CONR1R2, COOR1, SO2R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1,
 R5, R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant halogène, CN, NO2, NH2, OH,
 COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8,
 SO2R8, NHSO2R8, SO2NR8R9, -O-SO2R8, -SO2-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle,
 (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle,
 alkynyle , adamantyle, polycycloalkyles

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire		POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/16)	
Demande internationale No PCT/FR 03/02833		Date du dépôt international (jour/mois/année) 03 09 2003	Date de priorité (jour/mois/année) 05 09 2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D231/58			
Déposant AVENTIS PHARMA S.A			
1 Le présent rapport d'examen préliminaire international établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international est transmis au déposant conformément à l'article 36 2 Ce RAPPORT comprend 4 feuilles y compris la présente feuille de couverture ☐ Il est accompagné d'ANNEXES c'est à-dire de feuilles de la description des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70 16 et l'instruction 607 des instructions administratives du PCT) Ces annexes comprennent feuilles.			
3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants I ☒ Base de l'opinion II ☐ Priorité III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV ☐ Absence d'unité de l'invention V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66 2(a)(II) quant à la nouveauté l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle citations et explications à l'appui de cette déclaration VI ☐ Certains documents cités VII ☐ Irregularités dans la demande internationale VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 02 04 2004		Date d'achèvement du présent rapport 13 10 2004	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél +49 89 2369 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2369 4465		Fonctionnaire autorisé Johnson, C N° de téléphone +49 89 2369-8267 	

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° **PCT/FR 03/02633**

6 Observations complémentaires, le cas échéant

V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle, citations et explications à l'appui de cette déclaration

1 Déclaration	Nouveauté	Oui	Revendications	1-14
		Non	Revendications	
	Activité inventive	Oui	Revendications	
		Non	Revendications	1 14
	Possibilité d'application industrielle	Oui	Revendications	1-14
		Non	Revendications	

2 Citations et explications

voir feuille séparée

RAPPORT D'EXAMEN

Demande internationale n° PCT/FR 03/02633

PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE

Il est fait référence aux documents suivants

- D1 WO 02/22603 A (GOLEC JULIAN ,BEBBINGTON DAVID (GB), DAVIES ROBERT (US), VERTEX PH) 21 mars 2002 (2002-03-21)
- D2 WO 02/50065 A (EVERITT SIMON ,KAY DAVID (GB), KNEGTEL RONALD (GB), PATEL SANJAY () 27 juin 2002 (2002-06-27)
- D3 WO 02/50066 A (PIERARD FRANCOISE ,GOLEC JULIAN (GB), BEBBINGTON DAVID (GB), CHARR) 27 juin 2002 (2002-06-27)
- D4 WO 02/22601 A (KAY DAVID ,BINCH HAYLEY (GB), GOLEC JULIAN (GB), KNEGTEL RONALD (G) 21 mars 2002 (2002-03-21)

- 1) L'objet des présentes revendications est nouveau par rapport à D1 en raison de la condition sur les substituants R5 et R6

Il y a une zone de recouvrement entre les composés génériquement divulgués dans D2-D4 et ceux de la présente revendication 1

Ce recouvrement est considéré comme étant une nouvelle sélection en raison de la substitution de l'indazole en position 5 et 6 par R5 et R6

Les composés de la revendication 14 ne sont pas divulgués dans D1-D4

Par conséquent, l'objet des présentes revendications est nouveau par rapport aux documents D1-D4 cités dans le rapport de recherche (Article 33(2) PCT)

- 2) Le problème technique sous-jacent à la présente demande est vu en la mise à disposition de dérivés qui inhibent la phosphorylation de la protéine tau

D1-D4 divulguant des inhibiteurs de la phosphorylation de la protéine tau sont pertinents pour évaluer l'activité inventive de l'objet revendiqué

L'art antérieur le plus proche est représenté par D4 qui divulgue des dérivés inhibiteurs de la phosphorylation de la protéine tau, entre autres des indazoles, (voir revendications et par exemple les dérivés II-5 et II-6 de la table 1, page 46 de D4)

Comme mentionné plus haut, l'objet de la revendication 1 consiste à sélectionner de l'enseignement de D4 des indazoles disubstitués spécifiquement aux positions 5 et 6. Une telle sélection peut être considérée comme inventive seulement si les composés sélectionnés produisent des effets inattendus ou présente des propriétés inattendues par rapport aux autres composés qui sont divulgués dans D4. Toutefois aucun effet ni aucune propriété de ce genre n'est indiqué dans la demande. Par conséquent, l'objet des revendications 1-14 n'implique pas d'activité inventive (Article 33(3) PCT)

La demande d'examen préliminaire international doit être présentée directement à l'administration chargée de l'examen préliminaire international qui est compétente ou, si plusieurs administrations sont compétentes, à l'une d'entre elles, au choix du déposant. Le déposant peut indiquer le nom complet ou le code à deux lettres de cette administration au-dessus de la ligne qui suit

IPEA/ _____

PCT

CHAPITRE II

DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

selon l'article 31 du Traité de coopération en matière de brevets
Le soussigné requiert que la demande internationale spécifiée ci-après fasse l'objet d'un examen préliminaire international conformément au Traité de coopération en matière de brevets

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

Administration chargée de l'examen préliminaire international	Date de réception de la demande d'examen préliminaire international
---	---

Cadre n° I IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE		Référence du dossier du déposant ou du mandataire FRAV2002/0023	
Demande internationale n° PCT/FR 03/02633	Date du dépôt international (jour/mois/année) 3 SEPTEMBRE 2003	Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 5 SEPTEMBRE 2002	
Titre de l'invention NOUVEAUX DÉRIVÉS D'AMINOINDAZOLES A TITRE DE MÉDICAMENTS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT			
Cadre n° II DÉPOSANT(S)			
Nom et adresse (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.) AVENTIS PHARMA S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92160 ANTONY		n° de téléphone 01 55 71 71 71	
		n° de télécopieur 01 47 02 50 14	
		n° de télécopieur 632 378 F	
		n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office	
Nationalité (nom de l'État) FRANCE		Domicile (nom de l'État) FRANCE	
Nom et adresse (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)			
Nationalité (nom de l'État)		Domicile (nom de l'État)	
Nom et adresse (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)			
Nationalité (nom de l'État)		Domicile (nom de l'État)	
☐ D'autres déposants sont indiqués sur une feuille annexée.			

Cadre n° III MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN, OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCELa personne indiquée ci-dessous est ☒ mandataire ☐ représentant communet ☒ a été désignée à une date antérieure; elle représente ainsi le ou les déposants pour l'examen préliminaire international.☐ est désignée par la présente toute désignation antérieure de mandataires ou d'un représentant commun est de ce fait révoquée☐ est désignée par la présente, spécialement pour la procédure devant l'administration chargée de l'examen préliminaire international, en sus du ou des mandataires ou du représentant commun désignés antérieurement.Nom et adresse *(Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*MOREL-PECHEUX Muriel
AVENTIS PHARMA S.A
Direction Brevets
20 Avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX
FRANCE

n° de téléphone

01 55 71 44 52

n° de télécopieur

01 55 71 72 91

n° de télécopieur

632 378 F

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

☐ Adresse pour la correspondance cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est ou n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.**Cadre n° IV BASE DE L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL****Déclaration concernant les modifications ***

1 Le déposant souhaite que l'examen préliminaire international commence sur la base suivante

☒ la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement

la description



telle qu'elle a été déposée initialement



telle qu'elle a été modifiée en vertu de l'article 34

les revendications



telles qu'elles ont été déposées initialement



telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 19 (avec, le cas échéant, la déclaration jointe aux modifications)



telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 34

les dessins



tels qu'ils ont été déposés initialement



tels qu'ils ont été modifiés en vertu de l'article 34

2 ☐ Le déposant souhaite que les modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 soient considérées comme écartées.3 ☐ Le déposant souhaite que le commencement de l'examen préliminaire international soit différé jusqu'à l'expiration du délai applicable en vertu de la règle 69 I.d).4 ☐ Le déposant demande expressément que l'examen préliminaire international soit entrepris avant l'expiration du délai applicable en vertu de la règle 54bis 1 a).

* Lorsque aucune case n'est cochée, l'examen préliminaire international commencera sur la base de la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement ou, si l'administration chargée de l'examen préliminaire international reçoit copie des modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 ou des modifications apportées à la demande internationale en vertu de l'article 34 avant d'avoir commencé à rédiger une opinion écrite ou le rapport d'examen préliminaire international, sur la base de la demande internationale ainsi modifiée.

Langue L'examen préliminaire international sera effectué en Français

, qui est



la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée.



la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale



la langue de publication de la demande internationale.



la langue de la traduction (qui sera) remise aux fins de l'examen préliminaire international

Cadre n° V ÉLECTION D'ÉTATS

Le dépôt de la présente demande d'examen préliminaire international vaut élection de tous les États contractants qui sont désignés et qui sont liés par le chapitre II du PCT

Cadre n° VI BORDEREAU

Aux fins de l'examen préliminaire international, les éléments suivants, établis dans la langue indiquée au cadre n° IV, sont joints à la présente demande d'examen

- | | | |
|---|---|----------|
| 1 | traduction de la demande internationale | feuilles |
| 2 | modifications selon l'article 34 | feuilles |
| 3 | copie (ou, si elle est exigée, traduction) des modifications selon l'article 19 | feuilles |
| 4 | copie (ou, si elle est exigée, traduction) de la déclaration selon l'article 19 | feuilles |
| 5 | lettre | feuilles |
| 6 | autres pièces (préciser) | feuilles |

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

reçu	non reçu
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Le ou les éléments cochés ci-après sont aussi joints à la demande d'examen préliminaire international

- | | |
|--|---|
| 1 ☒ feuille de calcul des taxes | 5 ☐ explication de l'absence d'une signature |
| 2 ☐ original du pouvoir distinct | 6 ☐ listage des séquences sous forme déchiffable par ordinateur |
| 3 ☐ original du pouvoir général | 7 ☐ tableaux relatifs au listage des séquences sous forme déchiffable par ordinateur |
| 4 ☐ copie du pouvoir général, le cas échéant, numéro de référence | 8 ☐ autres éléments (préciser) |

Cadre n° VII SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN

À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la demande d'examen préliminaire international, à quel titre l'intéressé signe.

MOREL-PECHEUX Muriel

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

1 Date effective de réception de la DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL	
2 Date modifiée de réception de la demande d'examen préliminaire international, en cas de CORRECTIONS apportées en vertu de la règle 60.1 b)	
3 ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue PLUS DE 19 mois après la date de priorité et le point 4 ou 5 n'est pas applicable. ☐ Le déposant a été informé en conséquence.	6 ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue APRÈS l'expiration du délai en vertu de la règle 54bis 1.a) et le point 7 ou 8 n'est pas applicable.
4 ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue DANS LE DÉLAI de 19 mois à compter de la date de priorité, prorogé en vertu de la règle 80.5	7 ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue DANS LE DÉLAI en vertu de la règle 54bis 1.a), prorogé en vertu de la règle 80.5
5 ☐ Bien que la demande d'examen préliminaire international ait été reçue plus de 19 mois après la date de priorité, le retard à l'arrivée est EXCUSÉ en vertu de la règle 82.	8 ☐ Bien que la demande d'examen préliminaire international ait été reçue après l'expiration du délai en vertu de la règle 54bis 1.a), le retard à l'arrivée est EXCUSÉ en vertu de la règle 82.

Réservé au Bureau international

Demande d'examen préliminaire international reçue de l'administration chargée de l'examen préliminaire international le

CHAPITRE II

PCT

FEUILLE DE CALCUL DES TAXES

Annexe de la demande d'examen préliminaire international

Demande internationale n° PCT/FR 03/02633 Référence du dossier du déposant ou du mandataire FRAV2002/0023	Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international Timbre à date de l'administration chargée de l'examen préliminaire international
Déposant AVENTIS PHARMA S.A. 20 Avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY, FRANCE	
CALCUL DES TAXES PRESCRITES 1 Taxe d'examen préliminaire EUR 1 530 P 2 Taxe de traitement <i>(Les déposants de certains États ont droit à une réduction de 75% de la taxe de traitement. Lorsque le déposant a (ou tous les déposants ont) droit à cette réduction, le montant devant figurer sous H est égal à 25% de la taxe de traitement.)</i> EUR 159 H 3 Total des taxes prescrites Additionner les montants portés dans les cadres P et H et inscrire le résultat dans le cadre TOTAL EUR 1 689 TOTAL	
MODE DE PAIEMENT ☒ autorisation de débiter un compte de dépôt auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir plus bas) ☐ chèque ☐ mandat postal ☐ traite bancaire ☐ espèces ☐ timbres fiscaux ☐ coupons ☐ autre (préciser)	
AUTORISATION DE DÉBITER (OU CRÉDITER) UN COMPTE DE DÉPÔT <i>(Les administrations chargées de l'examen préliminaire international ne permettent pas toutes l'utilisation de ce mode de paiement)</i> ☒ Autorisation de débiter le total des taxes indiqué ci-dessus. ☒ <i>(Cette case ne peut être cochée que si les conditions relatives aux comptes de dépôt établies par l'administration chargée de l'examen préliminaire international le permettent)</i> Autorisation de débiter tout montant manquant – ou de créditer de tout excédent – dans le paiement du total des taxes indiqué ci-dessus. IPEA/ _____ N° de compte de dépôt 2804 0056 Date 1er Avril 2004 Nom MOREL-PECHEUX Muriel Signature	

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(artículo 36 y regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del agente	PARA ACCIÓN ADICIONAL véase la notificación de transmisión del informe de examen preliminar internacional (form PCT/IPEA/416)																									
Solicitud internacional nº PCT/FR03/02633	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 03 09 2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 05 09 2003																								
Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP C07D231/56																										
Solicitante AVENTIS PHARMA S A																										
1 El presente informe de examen preliminar internacional establecido por la administración encargada del examen preliminar internacional se transmite al solicitante de acuerdo con el artículo 36 2 Este INFORME consta de un total de 4 hojas y comprende la presente hoja de cubierta ☐ Este informe está acompañado de anejos es decir hojas de la memoria descriptiva reivindicaciones o dibujos que han sido modificados y que son la base del presente informe o de hojas que contienen rectificaciones hechas ante la administración encargada del examen preliminar internacional (véase la regla 70 16 y la sección 607 de las instrucciones administrativas del PCT) Estos anejos comprenden un total de hojas																										
3 El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes <table border="0"> <tr> <td>I</td> <td>☒</td> <td>Base del informe</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☐</td> <td>Sin establecimiento de opinión en cuanto a la novedad actividad inventiva y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Ausencia de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Declaración razonada según el artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial citas y explicaciones que apoyan esta declaración</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Ciertas observaciones acerca de la solicitud internacional</td> </tr> </table>			I	☒	Base del informe	II	☐	Prioridad	III	☐	Sin establecimiento de opinión en cuanto a la novedad actividad inventiva y aplicabilidad industrial	IV	☐	Ausencia de unidad de invención	V	☒	Declaración razonada según el artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial citas y explicaciones que apoyan esta declaración	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones acerca de la solicitud internacional
I	☒	Base del informe																								
II	☐	Prioridad																								
III	☐	Sin establecimiento de opinión en cuanto a la novedad actividad inventiva y aplicabilidad industrial																								
IV	☐	Ausencia de unidad de invención																								
V	☒	Declaración razonada según el artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial citas y explicaciones que apoyan esta declaración																								
VI	☐	Ciertos documentos citados																								
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
VIII	☐	Ciertas observaciones acerca de la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la petición de examen preliminar internacional 02 04 2004	Fecha de terminación del presente informe 13 10 2004																									
Nombre y dirección de la administración encargada del examen preliminar internacional  Oficina Europea de Patentes D-80266 Munich Tél + 49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax + 49 89 2399 4485	Funcionario autorizado Johnson C Nº de teléfono + 49 89 2399 8287 																									

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL-

Solicitud internacional nº PCT/FR03/02633

I Base del Informe

- 1 En lo que se refiere a los elementos de la solicitud internacional (*las hojas de reemplazo que se han proporcionado a la oficina receptora como respuesta a una instancia según el artículo 14 son consideradas en este informe como presentadas originalmente* y no se acompañan al informe puesto que no contienen modificaciones (Reglas 70 16 y 70 17))

Memoria descriptiva, páginas

1-45 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nº

1-14 como se presentaron originalmente

- 2 Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estaban disponibles o fueron proporcionados a esta Administración en el idioma en el que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto

Estos elementos estaban disponibles o fueron proporcionados a esta Administración en el idioma siguiente , que es

- ☐ el idioma de una traducción proporcionada para los fines de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23 1(b))
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48 3(b))
- ☐ el idioma de una traducción proporcionada para los fines del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55 2 y/o 55 3)

- 3 Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo en base a la lista de secuencias

- ☐ contenida en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por ordenador
- ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Administración en forma escrita
- ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Administración en forma legible por ordenador
- ☐ Se ha proporcionado la declaración de que la lista de secuencias escrita proporcionada subsiguientemente no va más allá de la descripción en la solicitud internacional tal como se presentó
- ☐ Se ha proporcionado la declaración de que la información registrada en la forma legible por ordenador es idéntica a la lista de secuencias escrita

- 4 Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de

- ☐ la memoria descriptiva, páginas
- ☐ las reivindicaciones, nºs
- ☐ los dibujos, hojas

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL-**

Solicitud internacional nº PCT/FR03/02633

5 ☐ Este informe se ha establecido como sí (algunas de) las modificaciones no se hubieran hecho, puesto que se ha considerado que van más allá del alcance de la divulgación tal como se presentó (Regla 70 2(c))

(Cualquier hoja de sustitución que contenga tales modificaciones, debe ser señalada en el punto 1 y unida a este informe)

6 Observaciones adicionales, en caso necesano

V Declaración razonada según el artículo 35(2) en cuanto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que apoyan tal declaración

1 Declaración

Novedad	Sí	Reivindicaciones	1-14
	No	Reivindicaciones	
Actividad inventiva	Sí	Reivindicaciones	
	No	Reivindicaciones	1-14
Aplicabilidad industrial	Sí	Reivindicaciones	1-14
	No	Reivindicaciones	

2 Citas y explicaciones

véase hoja separada

INFORME DEL EXAMEN

Solicitud internacional nº PCT/FR03/02633

PRELIMINAR INTERNACIONAL- HOJA SEPARADA

Se hace referencia a los siguientes documentos

- D1 WO 02/22803 A (GOLEC JULIAN, BEBBINGTON DAVID (GB), DAVIES ROBERT (US), VERTEX PH) 21 marzo 2002 (2002-03-21)
- D2 WO 02/50085 A (EVEROTT SIMON, KAY DAVID (GB), KNEGTEL RONALD (GB), PATWL SANJAY ()) 27 junio 2002 (2002-06-27)
- D3 WO 02/50086 A (PIERARD FRANCOISE, GOLEC JULIAN (GB), BEBBINGTON DAVID (GB), CHARR) 27 junio 2002 (2002-06-27)
- D4 WO 02/22801 A (KAY DAVID, BINCH HAYLEY (GB), GOLEC JULIAN (GB), KNEGTEL RONALD (G) 21 marzo 2002 (2002-03-21)

- 1) El objeto de las presentes reivindicaciones es nuevo con relación a D1 debido a la condición sobre las sustruyentes R5 y R6
Hay una zona de solape entre los compuestos divulgados genéricamente en D2-D4 y los de la presente reivindicación 1
Esta solapa se considera como una nueva selección debido a la sustitución del indazol en posición 5 y 6 con R5 y R6
Los compuestos de la reivindicación 14 no se divulgan en D1-D4
Por consiguiente, el objeto de las presentes reivindicaciones es nuevo en relación a los documentos D1-D4 citados en el informe de búsqueda (Artículo 33(2) PCT)
- 2) El problema técnico subyacente de la presente solicitud radica en la puesta a disposición de derivados que inhiben la fosforilación de la proteína tau

D1-D4 que divulgan inhibidores de la fosforilación de la proteína tau son pertinentes para evaluar la actividad inventiva del objeto reivindicado

La técnica anterior más cercana está representada por D4, que divulga derivados inhibidores de la fosforilación de la proteína tau, entre otros los indazoles (véanse las reivindicaciones y por ejemplo los derivados II-5 y II-6 de la tabla 1, pág 46 de D4)

Como se ha mencionado anteriormente, el objeto de la reivindicación 1 consiste en seleccionar de la enseñanza de D4 los indazoles sustituidos específicamente en las posiciones 5 y 6. Tal selección puede considerarse como inventiva solamente si los compuestos seleccionados produjeran efectos inesperados o presentaran propiedades inesperadas en relación a los otros compuestos que se divulgan en D4. De todas formas, no se indica en la solicitud ningún efecto ni ninguna propiedad de este tipo. Por consiguiente, el objeto de las reivindicaciones 1-14 no implica actividad inventiva (Artículo 33(3)PCT)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION RELATIVE
A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION
DU DOCUMENT DE PRIORITE

(Instruction administrative 411 du PCT)

Destinataire

MOREL-PECHEUX, Muriel
Aventis Pharma S A
Direction Brevets
20 Avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)
11 décembre 2003 (11 12 03)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
FRAV2002/023

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale no
PCT/FR03/02633

Date du dépôt international (jour/mois/année)
03 septembre 2003 (03 09 03)

Date de publication internationale (jour/mois/année)
Pas encore publiée

Date de priorité (jour/mois/année)
05 septembre 2002 (05 09 02)

Déposant

AVENTIS PHARMA S.A

- 1 La date de réception (sauf lorsque les lettres "NR" figurent dans la colonne de droite) par le Bureau international du ou des documents de priorité correspondant à la ou aux demandes énumérées ci-après est notifiée au déposant. Sauf indication contraire consistant en un astérisque figurant à côté d'une date de réception ou les lettres "NR" dans la colonne de droite le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau international d'une manière conforme à la règle 17.1 a) ou b)
- 2 Ce formulaire met à jour et remplace toute notification relative à la présentation ou à la transmission du document de priorité qui a été envoyée précédemment.
3. Un astérisque(*) figurant à côté d'une date de réception dans la colonne de droite signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau international mais de manière non conforme à la règle 17.1 a) ou b). Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1 c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espace.
4. Les lettres "NR" figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité que le Bureau international n'a pas reçu ou que le déposant n'a pas demandé à l'office récepteur de préparer et de transmettre au Bureau international conformément à la règle 17.1 a) ou b) respectivement. Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1 c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espace.

<u>Date de priorité</u>	<u>Demande de priorité n.</u>	<u>Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT</u>	<u>Date de réception du document de priorité</u>
05 sept 2002 (05 09 02)	02/10962	FR	21 nove 2003 (21 11 03)
22 octo 2002 (22 10 02)	60/419,965	US	NR

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

Mireille BIRCHEN

no de télécopieur (41-22) 338 71 40

no de téléphone (41 22) 338 8345



PATENTE DE INVENCIÓN

CERTIFICADO DE UTILIDAD - CERTIFICADO DE ADICIÓN

COPIA OFICIAL

El Director general del Instituto nacional de la propiedad industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto

Hecho en París el 20 SEPTIEMBRE 2004

Por el Director general del Instituto nacional de la propiedad industrial
El Jefe del Departamento de patentes

Fdo:

Martine PLANCHE

INSTITUTO
NACIONAL DE
LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

DOMICILIO
28 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS Cedex 08
Téléfax: 01 63 04 63 04
Téléfax: 01 42 63 66 340



PATENTE DE INVENCION

CERTIFICAD DE UTILIDAD

curia
N° 1135401

PETICIÓN DE CONCESIÓN 1/2

23 bis, rue de Saint Pétersbourg
75000 Paris Cedex 08
Téléphone: 01 53 04 53 04 Télécopie: 01 42 84 86 54

Importante es obligatorio rellenar la página

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DS 540 W /200899

FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS 05 SEP 2002 LUGAR 75 INPI PARIS N° DE REGISTRO NACIONAL 0210882 OTORGADO POR EL INPI FECHA DE PRESENTACIÓN 05 SEP 2002 OTORGADA POR EL INPI		NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO AVENTIS PHARMA SA Direction Brevets 20 Avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
Sus referencias para este expediente (optativo) FRAV2002/0023			
Confirmación de una presentación por fax ☐ N° otorgado por el INPI al fax			
TIPO DE SOLICITUD		Marcar una de las 4 casillas siguientes	
Solicitud de patente		☒	
Solicitud de certificado de utilidad		☐	
Solicitud divisional		☐	
<i>Solicitud de patente inicial</i> <i>o solicitud de certificado de utilidad inicial</i>		N° _____ Fecha ____/____/____ N° _____ Fecha ____/____/____	
Transformación de una solicitud de patente europea <i>Solicitud de patente inicial</i>		☐ N° _____ Fecha ____/____/____	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) NUEVOS DERIVADOS DE AMINOINDAZOL UTILIZADOS COMO MEDICAMENTOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN			
DECLARACIÓN DE PRIORIDAD O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA		País u organización _____ N° _____ Fecha ____/____/____ País u organización _____ N° _____ Fecha ____/____/____ País u organización _____ N° _____ Fecha ____/____/____ ☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación"	
SOLICITANTE		☐ Si hay otros solicitantes marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación"	
Apellidos o denominación social		Aventis Pharma S A.	
Nombre			
Forma de sociedad		Sociedad Anónima	
N° SIREN		3 0 4 4 6 3 2 8 4	
CÓDIGO APE-NAF			
Dirección	Calle	20, Avenue Raymond Aron	
	Código postal y ciudad	92160	ANTONY
País		FRANCIA	
Nacionalidad		Francesa	
N° de teléfono (optativo)		01 55 71 71 71	
N° de fax (optativo)		01 47 02 50 14	
Correo electrónico (optativo)		www.aventis.com	



PATENTE DE INVENCION CERTIFICADO DE UTILIDAD

PETICIÓN DE CONCESIÓN 2/2

FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS 05 SEP 2002 LUGAR 75 INPI PARIS Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 0210062		05 540 W 280890	
Sus referencias para este expediente (optativo)		FRAV2002/0023	
☒ MANDATARIO			
Apellido		ROUSSEAU	
Nombre		Pierick	
Agencia o Sociedad		Aventis Pharma S.A	
Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual			
Dirección	Calle	20, Avenue Raymond Aron	
	Código postal y ciudad	92165	ANTONY CEDEX
Nº de teléfono (optativo)		01 49 91 53 12	
Nº de fax (optativo)		01 55 71 72 91	
Correo electrónico (optativo)		pierrick.rousseau@aventis.com	
☒ INVENTOR (ES)			
Los inventores son los solicitantes		☐ Si ☒ No En este caso proporcionar una designación de inventor(es) separada	
☒ INFORME DE BÚSQUEDA		Sólo para una solicitud de patente (que comprende división y transformación)	
Establecimiento inmediato o establecimiento difando		☒ ☐	
Pago escalonado de la tasa		Pago en dos plazos, sólo para personas físicas ☐ Si ☒ No	
☒ REDUCCIÓN DEL PORCENTAJE DE LAS TASAS		Sólo para personas físicas ☐ Requerido para la primera vez para esta invención (adjuntar un aviso de no imposición) ☐ Requerido anteriormente a esta presentación (adjuntar una copia de la decisión de admisión para esta invención o indicar su referencia)	
Si Vd utiliza el Impreso «Continuación» indique el número de páginas adjuntas			
☒ FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y calidad del firmante) ROUSSEAU Pierick		VISADO DEL GOBIERNO GENERAL O DEL INPI C TRAN	

La Ley nº 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que conciernen depositados en el INPI.

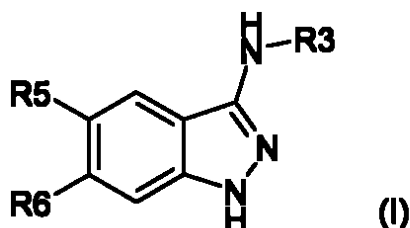
1er depósito

1

Nuevos derivados de aminoindazol utilizados como medicamentos y composiciones farmacéuticas que los contienen

La presente invención se refiere a la utilización de los derivados de la fórmula

5 (I)



o de sus sales farmacéuticamente aceptables, como inhibidores de las quinasas

La invención tiene por objeto la utilización de los derivados de aminoindazol de la fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a prevenir y tratar las enfermedades que pueden resultar de una actividad anormal de quinasas como, por ejemplo, las implicadas en las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneanos y de la médula espinal y las neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovaros poliquísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer; las composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos derivados de aminoindazol y sus sales farmacéuticamente aceptables y los nuevos derivados de aminoindazol y sus sales farmacéuticamente aceptables

La presente invención se refiere a los derivados de la fórmula (I), en la cual R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquénilo, alquinilo, CONR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1,

2
1er depósito

C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, anilo, heteroanilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

- R₅, R₆, se eligen independientemente uno de otro entre los siguientes radicales, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), anilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, anilo, heteroanilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),
- R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alquenilo, alquinilo, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,
- sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

Más particularmente, la presente invención se refiere a los derivados de la fórmula (I), en la cual

- R₃ es un radical alquilo (1-6C), anilo, aril-alquilo (1-6C), heteroanilo, heteroaril-alquilo (1-6C), anilo o heteroanilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR₁R₂, COOR₁, SO₂R₁, C(=NH)R₁, C(=NH)NR₁, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁,

3
1er depósito

$C(O)NR_1R_2$, SR_1 , $S(O)R_1$, SO_2R_1 , $NHSO_2R_1$, $SO_2NR_1R_2$, $C(S)NR_1R_2$, $NHC(S)R_1$, $-O-SO_2R_1$, $-SO_2-O-R_1$, anilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

R_5 es un arilo o un halógeno,

5 R_6 es un anilo o un halógeno,

R_1 , R_2 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alqueno, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN , NO_2 , NH_2 , OH , $COOH$, COO alquilo, $CONH_2$, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

10 sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

De forma preferida, la presente invención se refiere a los derivados de la fórmula (I), en la cual

15 R_3 es un radical alquilo (1-6C), anilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alqueno, alquinilo, $CONR_1R_2$, $COOR_1$, SO_2R_1 , $C(=NH)R_1$, $C(=NH)NR_1$, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN , NO_2 , NH_2 , OH , OR_1 , $COOH$, $C(O)OR_1$, $-O-C(O)R_1$, NR_1R_2 , $NHC(O)R_1$, $C(O)NR_1R_2$, SR_1 , $S(O)R_1$,
20 SO_2R_1 , $NHSO_2R_1$, $SO_2NR_1R_2$, $C(S)NR_1R_2$, $NHC(S)R_1$, $-O-SO_2R_1$, $-SO_2-O-R_1$, anilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),
 R_5 es un fenilo,

R_6 es un cloro,

25 R_1 , R_2 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alqueno, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN , NO_2 , NH_2 , OH , $COOH$, COO alquilo, $CONH_2$, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

En las definiciones precedentes y en las que siguen, los radicales alquilo (1-6C) contienen 1 a 6 átomos de carbono en cadena lineal o ramificada, los radicales alquenos contienen 2 a 6 átomos de carbono y uno a 3 dobles enlaces conjugados o no en cadena lineal o ramificada, los radicales alquinos contienen 2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 enlaces triples conjugados o no en cadena lineal o ramificada, los radicales arios se eligen entre fenilo, naftilo o indenilo, los radicales heteroarilos tienen 3 a 10 miembros, y contienen eventualmente uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno en particular, tiazolilo, tienilo, pirrolilo, pindinilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, el radical halógeno puede ser cloro, yodo, flúor, bromo, los radicales policicloalquilo se eligen entre adamantilo, quinuclidinilo, bornanilo, norbornanilo, bornenilo, norbornenilo, los radicales heteroarilos condensados con un cicloalquilo (1-10C) se eligen entre indanilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, los radicales heterociclos contienen 1 a 2 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, nitrógeno y representan en particular piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo

Los compuestos de la fórmula (I) presentan uno o varios carbonos asimétricos y pueden por tanto presentarse en forma de isómeros, de racémicos, de enantiómeros y de diastereoisómeros, estos también forman parte de la invención así como sus mezclas

Entre los compuestos de la fórmula (I) útiles según la invención se pueden citar los siguientes compuestos

N-(biciclo[2,2,1]hept-5-en-2ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-(3,3-dimetilbutil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-(3-fenilpropil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

5
1er depósito

- 6-cloro-N-(ciclopentilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[3-(metiltio)propil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-(feniletil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-(ciclohexilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 5 6-cloro-N-propil-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- hidrato de 6-cloro-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[(4-metoxifenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-(fenilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 10 6-cloro-N-[(4-cianofenil)metil]-5-fenil-1H-Indazol-3-amina
- N-[(4-clorofenil)metil]-6-cloro-5-fenil-1H-Indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[(3-metoxifenil)metil]-5-fenil-1H-Indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- N-[4-[[[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]amino]metil]fenil]-acetamida
- 15 6-cloro-N-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-5-fenil-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[(4-fluorofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[3-(4-metilfenoxi)fenilmetil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 20 6-cloro-5-fenil-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-5-fenil-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[(6-metoxi-2-naftalenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[(pentafluorofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[[4-(metiltio)fenil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6
1er depósito

- N-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina**
- 6-cloro-5-fenil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-amina**
- 6-cloro-5-fenil-N-(3-tienilmetil)-1H-indazol-3-amina**
- N-(biciclo[2,2,1]hept-5-en-2ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina**
- 5 N-[(1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina**
- 6-cloro-N-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina**
- N-[(2,2'-bitiofen)-5-ilmetil]-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina**
- 6-cloro-5-fenil-N-[[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]metil]-1H-indazol-3-amina**
- 6-cloro-N-[[1-metil-1H-imidazol-2-il]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina**
- 10 6-cloro-N-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina**
- 6-cloro-N-[(5-metil-2-furanil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina**
- 6-cloro-5-fenil-N-(1H-pirrol-2-ilmetil)-1H-indazol-3-amina**
- 6-cloro-5-fenil-N-(1H-imidazol-2-il)metil]-1H-indazol-3-amina**
- 6-cloro-5-fenil-N-(1H-imidazol-4-il)metil]-1H-indazol-3-amina**
- 15 6-cloro-5-fenil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)-1H-indazol-3-amina**
- 6-cloro-N-[[2-metil-1H-imidazol-4-il]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina**
- 6-cloro-N-[(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina**
- 6-cloro-5-fenil-N-[[2-fenil-1H-imidazol-4-il]metil]-1H-indazol-3-amina**
- 6-cloro-N-[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina**
- 20 6-cloro-5-fenil-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-1H-indazol-3-amina**
- 4-[5-[[[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]amino]metil]-2-furanil]-bencenosulfonamida**
- 6-cloro-5-fenil-N-(3-tienilmetil)-1H-indazol-3-amina**

6-cloro-5-fenil-N-[[2-fenil-1H-imidazol-4-il]metil]-1H-indazol-3-amina

2-[[[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]amino]metil]-5-(metiltio)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

6-cloro-5-fenil-N-[[5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-furanil]metil]-1H-indazol-3-amina

5 6-cloro-5-fenil-N-[2-(1-pipendinil)etil]-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-[2-(4-morfolinil)etil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(3,5-diclorofenil)-urea

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(2-propenil)-urea

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(fenilmetil)-urea

10 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-4-(fenoxifenil)-urea

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-[(4-metoxifenil)metil]-urea

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-[4-(trifluorometil)fenil]-urea

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-metoxifenil)-urea

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-ciclohexil-urea

15 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-propil-urea

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-clorofenil)-urea

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-fluorofenil)-urea

N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-N'-trinciclo[3 3 1 13,7]dec-1-il-urea

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-metilfenil)-urea

20 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-metil-bencenosulfonamida

N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-metanosulfonamida

N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-2-propanosulfonamida

N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida

N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

8
1er depósito

- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-bencenosulfonamida
- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-(trifluorometil)-bencenosulfonamida
- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-5-(3-isoxazolil)-2-tiofenosulfonamida
- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-fluoro-bencenosulfonamida
- 5 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida
- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-bencenometanosulfonamida
- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-(1,1-dimetiletil)-bencenosulfonamida
- N-[4-[[[(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)amino]sulfonil]fenil]-acetamida
- 10 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-metil-bencenometanosulfonamida
- 6-cloro-N-(pentafluorofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-(3,4-difluorofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-5-fenil-N-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-5-fenil-N-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-indazol-3-amina
- 15 6-cloro-N-(4-fluorofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[4-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 20 6-cloro-N-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N,5-difenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-(1-pindinil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

6-cloro-N-(2-píndinil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables, y más particularmente los siguientes compuestos

5 N-butil-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-fenil-urea

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida

sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

- 10 La invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un derivado de la fórmula (I), en la cual**
- R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR1R2,**
- 15 COOR1, SO2R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO2, NH2, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO2R1, NHSO2R1, SO2NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO2R1, -SO2-O-R1, anilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),**
- 20 R5, R6, se eligen independientemente uno de otro entre los radicales siguientes, halógeno, CN, NO2, NH2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO2R8, NHSO2R8, SO2NR8R9, -O-SO2R8, -SO2-O-R8, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), anilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), heterociclo, cicloalquilo,**
- 25 alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO2, NH2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10,**

10
1er depósito

-O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, anilo, heteroanilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

5 R1, R2, R8, R9, R10, R11 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alquenilo, alquinilo, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

10 sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

Más particularmente, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un derivado de la fórmula (I), en la cual

15 R3 es un radical alquilo (1-6C), anilo, anil-alquilo (1-6C), heteroanilo, heteroanil-alquilo (1-6C), anilo o heteroanilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1,

20 SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, anilo, heteroanilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

R5 es un anilo o un halógeno,

R6 es un anilo o un halógeno,

25 R1, R2 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alquenilo, alquinilo, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

11
1er depósito

sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

- De forma preferida, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un derivado de la fórmula (I), en la cual
- 5 R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroanil-alquilo (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1,
- 10 COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NH₂SO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, anilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), R5 es un fenilo,
- R6 es un cloro,
- 15 R1, R2 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,
- 20 sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

- La presente invención se refiere igualmente a la utilización como medicamentos de los derivados de aminoindazol de la fórmula (I), en la cual
- R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroanil-alquilo (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR1R2,
- 25 COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN,

12
1er depósito

NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, anilo, heteroanilo, heterociclo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

- 5 R₅, R₆, se eligen independientemente uno de otro entre los radicales siguientes, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), anilo, anil-alquilo (1-6C), heteroanilo, heteroanil-alquilo (1-6C), heterociclo, cicloalquilo,
- 10 alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, anilo, heteroanilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),
- 15 R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alquenilo, alquinilo, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,
- 20 sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

Más particularmente, la presente invención se refiere a la utilización como medicamentos de los derivados de aminoindazol de la fórmula (I), en la cual

- 25 R₃ es un radical alquilo (1-6C), anilo, anil-alquilo (1-6C), heteroanilo, heteroanil-alquilo (1-6C), anilo o heteroanilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR₁R₂, COOR₁, SO₂R₁, C(=NH)R₁, C(=NH)NR₁, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN,

13
1er depósito

NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, anilo, heteroanilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

5 R₅ es un anilo o un halógeno,

R₆ es un anilo o un halógeno,

R₁, R₂ son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alqueno, alquinilo, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o

10 vanos sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

De forma preferida, la presente invención se refiere a la utilización como medicamentos de los derivados de aminoindazol de la fórmula (I), en la cual

15 R₃ es un radical alquilo (1-6C), anilo, anil-alquilo (1-6C), heteroanilo, heteroaril-alquilo (1-6C), anilo o heteroanilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alqueno, alquinilo, CONR₁R₂, COOR₁, SO₂R₁, C(=NH)R₁, C(=NH)NR₁, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁,
20 COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, anilo, heteroanilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),
R₅ es un fenilo,

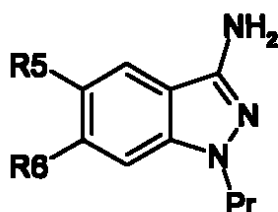
R₆ es un cloro,

25 R₁, R₂ son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alqueno, alquinilo, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o vanos sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂,

14
1er depósito

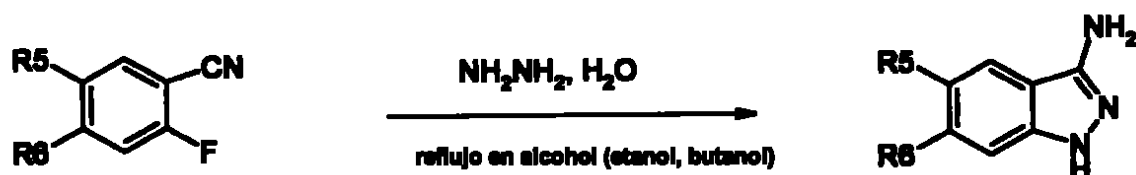
NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

Los derivados de la fórmula (I) se pueden obtener a partir de los derivados 3-amino correspondientes (V), en los cuales el nitrógeno en 1 está eventualmente protegido con un grupo Pr. Pr es un radical trimetilsililetoximetilo, tosilo, mesilo, bencilo o los grupos conocidos para la protección de los NH- de heterociclos aromáticos como los indicados en T W GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis, J Wiley-Interscience Publication (1999)



(V)

Los compuestos de 3-amino-1H-indazol de la fórmula (II) se pueden obtener por la reacción de un 2-fluorobenzonitrilo con hidrato o clorhidrato de hidrazina, a reflujo durante 2 a 18 horas en un alcohol tipo etanol o *n*-butanol según corresponda (R F KALTENBACH, Bioorg Med Chem Lett, 9,(15), 2259-62, (1999))



(III)

(II)

Por lo que se refiere a los compuestos para los cuales R5, R6 se eligen independientemente uno de otro entre los radicales siguientes, hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), anilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroanil-alquilo (1-6C), cicloalquilo, alquenilo, alquinilo,

15
1er depósito

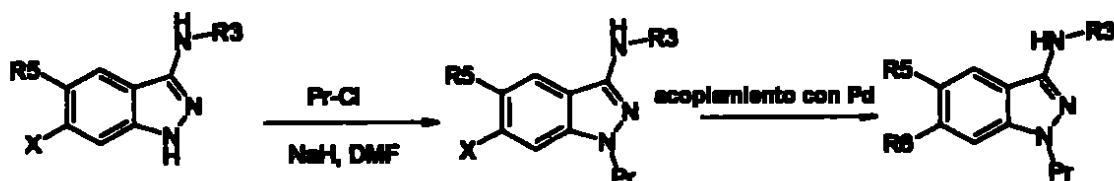
adamantilo, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, anillo, heteroanillo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), se pueden obtener por reacciones que ponen en juego la química del paladio Suzuki, (A SUZUKI, Pure Appl Chem **63**, 419-22, (1991), Stille (J STILLE, Angew Chem Int Ed **25**, 508-24, (1986), Heck, (R F HECK, Org React, **27**, 345-90, (1982), Sonogashira, (K SONOGASHIRA, Synthesis **777**, (1977), Buckwald (S L BUCKWALD, Acc Chem Re, **31**, 805, (1998) a partir de los derivados halogenados correspondientes

Para esto es necesario proteger las funciones reactivas. Así, las funciones OH, SH, COOH, NH₂ deben ser protegidas antes de hacer el acoplamiento. Se introducen los grupos protectores según cualquiera de los métodos conocidos por los expertos en la técnica y principalmente los descritos por T W GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J Wiley-Interscience Publication (1999). Es preferible proteger el nitrógeno de la posición 1 por grupos tales como *tert*-butoxicarbonilo o derivados de silicio. Se elegirá preferentemente un grupo sililado, *tert*-butildimetilsililo, trisopropilsililo que puede ser eliminado por los aniones fluoruros o con el ácido acético y más particularmente un grupo trimetilsililetoximetilo escindible por el fluoruro de tetrabutilamonio a reflujo en disolventes tales como tetrahidrofurano, dioxano (J P WHITTEN, J Org Chem, **51**, 1891, (1986), B H LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett, **4095**, (1986)) o por ácido clorhídrico 2 N en metanol o etanol a reflujo.

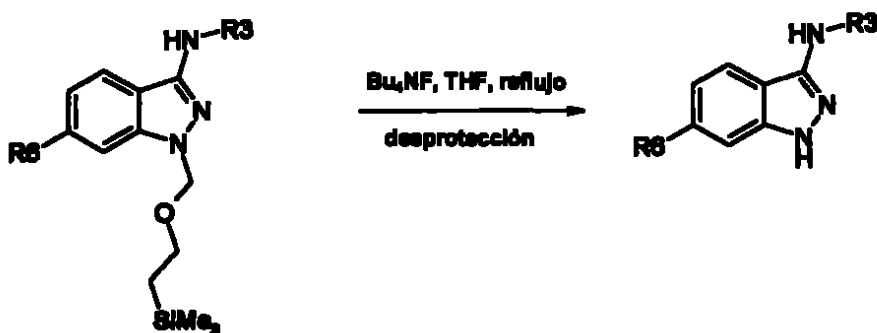
Los derivados protegidos en 1 por trimetilsililetoximetilo se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de partida con el cloruro de trimetilsililetoximetilo en presencia de hidruro de sodio en un disolvente tal como dimetilformamida a temperatura ambiente (J P WHITTEN, J Org Chem, **51**, 1891, (1986), M P EDWARDS, Tetrahedron, **42**, 3723, (1986)).

16
1er depósito

Asimismo, la función nitrogenada 1-NH del indazol será protegida por grupos tales como toilo, carbamato, bencilo o derivados siliados. Por ejemplo en el caso en que se quiera realizar un acoplamiento catalizado por paladio sobre un derivado halogenado en la posición 6, será preciso proteger el nitrógeno de la posición 1 como se muestra a continuación (X = Cl, Br, I)

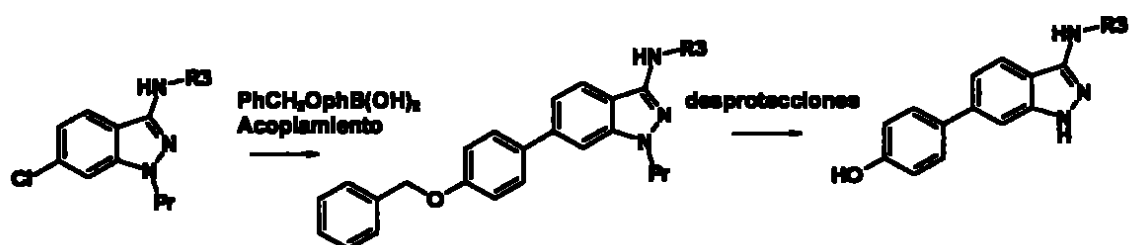


La desprotección se efectúa según los métodos conocidos por los expertos y descritos por T W GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J Wiley-Interscience Publication (1999). Por ejemplo, si el grupo protector en la posición 1 es un trimetilsililetoximetilo podrá ser desprotegido por reacción con el fluoruro de tetrabutamonio como se muestra a continuación



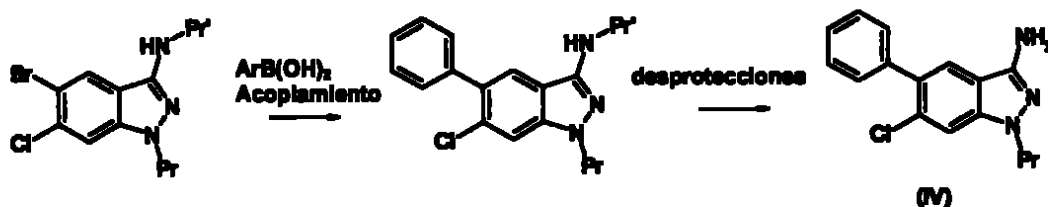
Cuando uno de los grupos R5, R6 implicados en el acoplamiento utilizando la química del paladio contiene en sí mismo una función reactiva tal como hidróxilo, amina, tiol, ácido o de manera general encierra un heteroátomo, es igualmente necesario proteger estos últimos antes de efectuar el acoplamiento catalizado por paladio. Así por ejemplo se introducirá una función fenol bajo la forma protegida (O-bencilo por ejemplo) a partir del derivado clorado y el nitrógeno en 1 estará protegido como se ha explicado antes

17
1er depósito



El grupo bencilo será eliminado a continuación, por ejemplo por tratamiento con yoduro de trimetilsililo a reflujo en acetonitrilo. La protección se podrá realizar igualmente por un grupo trimetilsililetoximetilo escindible por el fluoruro de tetrabutilamonio a reflujo en disolventes tales como tetrahidrofurano, dioxano (J P WHITTEN, J Org Chem, 51, 1891, (1986), B H LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett, 4095, (1986)), o por ácido clorhídrico 2 N en metanol o etanol a reflujo.

Quando R5 y R6 son independientemente uno de otro, un anillo y un halógeno, la función anillo se introduce a partir de un acoplamiento catalizado por paladio sobre una posición bromada, estando protegido el nitrógeno en 1 y 3 de manera apropiada. Preferiblemente Pr representa un trimetilsililetoximetilo y Pr' representa un grupo *n*-butilcarboxi que forma con el nitrógeno una *n*-butilamida. La etapa de desprotección de la amida se realiza en presencia de etanolamina a reflujo durante una semana en DMF. Esta escisión se puede realizar también por cloruro estannoso en etanol (R J Griffin, J Chem Soc Perkin I 1992, 1811-1819) o bien por metilato de sodio en metanol (Y Furukawa, Chem Pharm Bull 1968, 16, 1076) o por otro alcoholato en el alcohol correspondiente.



Los compuestos de la fórmula II son el punto de partida para la obtención de una gran variedad de productos obtenidos por la reacción de la función amina primaria del 3-aminoindazol en todas las reacciones clásicas de esta función tales como alquilación, acilación, reacciones con los derivados carbonilados seguidas de reducción, sulfonación,

transformación en ureas o carbamatos, anilación (reacciones de Castro o de Buchwald) etc

La amino-reducción cuando Pr es trimetilsililetoximetilo se puede realizar con la ayuda de derivados del boro como el triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano en presencia de un aldehído de tipo R_1CHO en las condiciones descritas en Organic Reactions vol 59 1-714 (E Baxter, A Reitz) o por los otros reductores que normalmente se utilizan para reducir las iminas para formar los productos en los que R_3 es alquilo (1-6C), aril-alquilo (1-6C), heteroaril-alquilo (1-6C), heterocicloalquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2 , NH_2 , OH, OR_1 , $COOH$, $C(O)OR_1$, $-O-C(O)R_1$, NR_1R_2 , $NHC(O)R_1$, $C(O)NR_1R_2$, SR_1 , $S(O)R_1$, SO_2R_1 , $NHSO_2R_1$, $SO_2NR_1R_2$, $C(S)NR_1R_2$, $NHC(S)R_1$, $-O-SO_2R_1$, $-SO_2-O-R_1$, anilo, heteroanilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C)

Las condensaciones sobre los isocianatos de tipo $OCNR_1$ se pueden llevar a cabo principalmente en tetrahidrofurano y según los ejemplos descritos en Comprehensive Organic functional Group Transformations vol 6 (Katritzky, Meth-Cohn, Rees 1995) para formar productos en los que R_3 es $CONR_1R_2$ y R_1 , R_2 , son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO_2 , NH_2 , OH, $COOH$, COO alquilo, $CONH_2$, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi

Las sulfonaciones se pueden realizar a partir de un cloruro de sulfonylo del tipo R_1SO_2Cl , en presencia de una base (en particular aminas terciarias como la trietilamina o bases aromáticas como la pindina) en un disolvente usual como por ejemplo diclorometano para formar los productos en los que R_3 es SO_2R_1 y R_1 es un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO_2 , NH_2 , OH, $COOH$, COO alquilo, $CONH_2$, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi

Recibida el 9/04/03

18

transformación en ureas o carbamatos, anilación (reacciones de Castro o de Buchwald) etc

- La amino-reducción de derivados de fórmula general (I) donde R3 es H cuando Pr es trimetilsililetoximetilo se puede realizar con la ayuda de derivados del boro como el triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano en presencia de un aldehído de tipo R1CHO en las condiciones descritas en Organic Reactions vol 59 1-714 (E Baxter, A Rertz) o por los otros reductores que normalmente se utilizan para reducir las iminas para formar los productos en los que R3 es alquilo (1-6C), aril-alquilo (1-6C), heteroaril-alquilo (1-6C), heterocicloalquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, anilo, heteroanilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C)
- Las condensaciones con derivados de fórmula general (I) donde R3 es H sobre los isocianatos de tipo OCNR1 se pueden llevar a cabo principalmente en tetrahidrofurano y según los ejemplos descritos en Comprehensive Organic functional Group Transformations vol 6 (Katritzky, Meth-Cohn, Rees 1995) para formar productos en los que R3 es CONR1R2 y R1, R2, son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alquienilo, alquinilo, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi
- Las sulfonaciones de derivados de fórmula general (I) donde R3 es H se pueden realizar a partir de un cloruro de sulfonilo del tipo R1SO₂Cl, en presencia de una base (en particular aminas terciarias como la trietilamina o bases aromáticas como la piridina) en un disolvente usual como por ejemplo diclorometano para formar los productos en los que R3 es SO₂R1 y R1 es un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alquienilo, alquinilo, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi

1^{er} depósito

19

El compuesto IV cuando Pr es trimetilsililetoximetilo es el 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil-indazol y se obtiene de la siguiente manera
3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil-indazol

5 A 2,4 g de N-[[5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida, descrita aquí más adelante, en 75 cm³ de dimetilformamida se añaden 1,83 cm³ de etanolamina, después 2,24 g de carbonato de potasio y se calienta a reflujo durante una semana. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida y se recoge en 250 cm³ de acetato de etilo y 100 cm³ de agua. La fase orgánica se decanta y se lava sucesivamente 2 veces con 100 cm³ de agua y 75 cm³ de salmuera. La fase
10 orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa-50 °C). El aceite bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo una presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm, diámetro 4 cm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volumen) y recogiendo fracciones de 35 cm³. Las fracciones que con-
15 tienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan a presión reducida (2 kPa, 50 °C). Después de secado (90 Pa-45 °C), se obtienen 0,43 g de 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil-indazol en forma de un aceite amarillo.

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) - 0,05 (s 9H), 0,83 (t, J = 8 Hz 2H), 3,52 (t, J = 8 Hz 2H), 5,49 (s 2H), 5,75 (s ancho 2H), de 7,30 a 7,55
20 (mt 5H), 7,77 (s 1H), 7,81 (s 1H).

La N-[[5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida se obtiene de la siguiente manera.

A 2 g de N-[[5-bromo-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida, descrita más adelante, en 180 cm³ de dioxano, se añaden 821 mg de ácido fenilbórico, 1,14 g de carbonato de sodio en 30 cm³ de agua destilada y finalmente 347 mg
25 de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Se calienta a reflujo durante 90 minutos, después se deja volver a 20 °C para añadir 100 cm³ de acetato de etilo y 100 cm³ de agua destilada. La fase orgánica se lava con 100 cm³ de una solución

1^{er} depósito
20

acuosa saturada de cloruro de sodio, después se decanta y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de filtración sobre vidrio fntado, se concentra el filtrado a sequedad a presión reducida (2 kPa-50 °C). El residuo se purifica por cromatografía bajo una presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm, diámetro 4,5 cm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volumen) y recogiendo fracciones de 35 cm³. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a presión reducida (2 kPa, 50 °C). Se obtienen así, después de secados (90 Pa-45 °C), 2 g de N-[[5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetox)metil]-indazol-3-il]-butanamida en forma de un aceite amarillo.

10 Espectro de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) - 0,05 (s 9H), 0,85 (t, J = 8 Hz 2H), 0,92 (t, J = 7,5 Hz 3H), 1,63 (mt 2H), 2,38 (t, J = 7,5 Hz 2H), 3,56 (t, J = 8 Hz 2H), 5,70 (s 2H), de 7,30 a 7,55 (mt 5H), 7,91 (s 1H), 7,99 (s 1H), 10,59 (s ancho 1H).

15 La N-[[5-bromo-6-cloro-1-(2-trimetilsililetox)metil]-indazol-3-il]-butanamida se obtiene de la siguiente manera:

A 1 g de N-[[6-cloro-1-(2-trimetilsililetox)metil]-indazol-3-il]-butanamida, descrita más adelante, en 15 cm³ de cloroformo, se añaden 0,22 cm³ de pindina y después se añaden 0,14 cm³ de bromo. Se agita 24 horas a 20 °C, y seguidamente se añaden 50 cm³ de diclorometano y 50 cm³ de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. Después de 10 minutos de agitación, el material insoluble se elimina por filtración sobre vidrio fntado y la fase orgánica se lava con 50 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida (2 kPa, 45 °C). El residuo se purifica por cromatografía bajo una presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm, diámetro 3,5 cm), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano (20/80 en volumen) y recogiendo fracciones de 35 cm³. Las fracciones que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan a presión reducida (2 kPa, 50 °C). Después de secado (90 Pa-45 °C), se obtienen 0,94 g de N-

1^{er} depósito
21

[[5-bromo-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida en forma de un sólido blanco que funde a 130 °C

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) - 0,08 (s 9H), 0,82 (t, J = 8 Hz 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz 3H), 1,66 (mt 2H), 2,40 (t, J = 7,5 Hz 2H), 3,52 (t, J = 8 Hz 2H), 5,66 (s 2H), 8,13 (s 1H), 8,34 (s 1H), 10,67 (s ancho 1H)

La N-[[6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida se obtiene de la siguiente manera

A 606 mg de hidruro de sodio al 60 %, en 20 cm³ de dimetilformamida, se añaden 3 g de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanamida en solución en 40 cm³ de dimetilformamida. Después de haber enfriado a unos 5 °C, se añaden 2,68 cm³ de cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo en 10 cm³ de dimetilformamida. Se deja que la temperatura vuelva a unos 21 °C y se agita durante 2 horas. A continuación se evapora la mezcla de reacción a presión reducida (2 kPa, 45 °C). El residuo se recoge en 200 cm³ de acetato de etilo y 100 cm³ de agua destilada. Se vuelve a lavar 2 veces con 100 cm³ de agua destilada y con 100 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y después se evapora a presión reducida (2 kPa, 50 °C). El residuo se purifica por cromatografía bajo una presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm, diámetro 4,5 cm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volumen) y recogiendo fracciones de 100 cm³. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a presión reducida (2 kPa, 50 °C). Se obtienen después de secado (90 Pa, 50°C), 3 g de N-[[6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanamida en forma de un aceite amarillo.

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) - 0,08 (s 9H), 0,83 (t ancho, J = 8 Hz 2H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz 3H), 1,67 (mt 2H), 2,40 (t, J = 7,5 Hz 2H), 3,53 (t, J = 8 Hz 2H), 5,66 (s 2H), 7,16 (dd, J = 9 y 2 Hz 1H), 7,86 (d, J = 2 Hz 1H), 7,88 (d, J = 9 Hz 1H), 10,53 (mf 1H)

1^{er} depósito

22

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanamida

A 750 mg de 3-amino-6-cloro-1H-indazol en 10 cm³ de piridina, se añaden 0,47 cm³ de cloruro de butilo, después de haber enfriado la mezcla de reacción a unos 3 °C. Luego se deja seguidamente que el medio vuelva a 19 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad a presión reducida (2 kPa, 40 °C). El residuo se recoge en 50 cm³ de acetato de etilo, 50 cm³ de tetrahidrofurano y 50 cm³ de agua destilada. La fase orgánica se vuelve a lavar con 50 cm³ de agua destilada y con 50 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio frito y se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía bajo una presión de argón de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm, diámetro 2,5 cm), eluyendo con ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volumen) y recogiendo fracciones de 25 cm³. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y después se evaporan a presión reducida (2 kPa, 40 °C). Se obtienen, después de secado (90 P, 45 °C), 200 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanamida, en forma de un sólido blanco que funde a 230 °C.

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) 0,98 (t, J = 7 Hz 3H), 1,67 (mt 2H), 2,40 (t, J = 7 Hz 2H), 7,08 (dd, J = 9 y 2 Hz 1H), 7,52 (d, J = 2 Hz 1H), 7,84 (d, J = 9 Hz 1H), 10,39 (mf 1H), de 12,50 a 13,00 (mf extendido 1H).

Los compuestos de la fórmula (I) se aíslan y se pueden purificar por los métodos habituales conocidos, por ejemplo, por cristalización, cromatografía o extracción.

Los compuestos de la fórmula (I) eventualmente se pueden transformar en sales de adición con un ácido mineral u orgánico por la acción de tal ácido en el seno de un disolvente orgánico tal como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado. Estas sales forman igualmente parte de la invención.

Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se pueden citar las siguientes sales: bencenosulfonato, hidrobromuro, hidrocloreuro, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, yodato, maleato, isetionato, metanosulfonato, metilen-bis-b-oxinaftoato, nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofilinaacetato y *p*-toluenosulfonato.

1^{er} depósito

23

Los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores de las quinasas y son por tanto útiles para la prevención y el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneanos y de la médula espinal y las neuropatías periféricas, la obesidad, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovarios poliquísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer

10 Sus actividades han sido determinadas midiendo la inhibición de la fosforilación de la proteína Tau en los cortes de córtex de rata adulta

Se preparan cortes de córtex de un espesor de 300 μm a partir de ratas machos OFA (Iffa-Credo) de 8-10 semanas de edad, sacrificadas por decapitación. Se incuban en 5 ml de medio DMEM que contiene piruvato y 4,5 g/l de glucosa a 37 °C durante 40 min. A continuación se lavan los cortes 2 veces con el medio, se distribuyen en los microtubos (50 μl en 500 μl de medio con o sin los compuestos a ensayar), y se incuban a 37 °C con agitación. Dos horas más tarde, se para el experimento por centrifugación. Los cortes se someten a lisis, tratan con ultrasonido y centrifugaron a 18300 g, 15 min a 4 °C. Se determina la concentración en proteínas del sobrenadante mediante un ensayo comercial (BCA Protein Assay, Pierce) basado en el método de Lowry

20 Las muestras, desnaturalizadas previamente durante 10 min a 70 °C, se separan sobre gel vertical con 4-12 % de Bis-Tris en presencia de tampón MOPS-SDS y se electrotransfieren sobre una membrana de nitrocelulosa. El inmunomarcado se realiza por el anticuerpo monoclonal AD2 que reconoce específicamente los epítomos fosforilados Ser396/404 de la proteína Tau. Las proteínas inmunorreactivas se visualizan por la adición de un segundo anticuerpo dirigido contra las IgG de ratones y acoplado a la peroxidasa y de un sustrato quimioluminiscente. Los autoradiogramas obtenidos se cuantifican finalmente con la ayuda del programa de ordenador 'GeneTools' de Syngene (GeneGnome, Ozyme) para determinar la CI_{50}

30 Los compuestos de la fórmula (I) presentan una actividad muy interesante y en particular ciertos compuestos tienen una CI_{50} inferior a 100 μM

Los ejemplos siguientes ilustran la invención de manera no limitante

1^{er} depósito
24

Ejemplo 1 N-Butil-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina

Etapa 1 a una solución de 100 mg de 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil-indazol en 5 cm³ de cloruro de metileno, se añaden 24 mg de *n*-butiraldehído y 113 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción está hidrolizada y seguidamente se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice (eluyente acetato de etilo/hexano (80/20, v/v)) permite obtener 21 mg de butil-[6-cloro-5-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-il]-amina (sólido amarillo)

Espectro de masas 432 [M+H]⁺ tiempo de retención 5,26 minutos

RMN ¹H [DMSO-d₆] 7,83 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,35-7,50 (5H, m), 6,25 (1H, t, J=6Hz), 5,49 (2H, s), 3,52 (2H, t, J=8Hz), 3,24 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,39 (2H, m), 0,91 (3H, t, J=7Hz), 0,81 (2H, t, J=8Hz), -0,07 (9H, s)

Etapa 2 se añaden 0,7 ml de HCl 2N a una solución de 21 mg de butil-[6-cloro-5-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-il]-amina en 0,3 cm³ de metanol. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, 1 hora a reflujo y después se evapora. El sólido obtenido se seca con vacío para dar 16 mg de N-butil-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina (sólido amarillo)

Espectro de masas 300[M+H]⁺, tiempo de retención 4,25 minutos

RMN ¹H [DMSO-d₆] 7,52 (1H, s), 7,95(1H, s), 7,35-7,50 (5H, m), 3,30 (2H, t, J=7Hz), 1,61 (2H, m), 1,40 (2H, m), 0,92 (3H, t, J=7Hz)

Ejemplo 2 N-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-fenil-urea

Etapa 1 a una solución de 102,2 mg de 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil-indazol en 2,5 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden 39 µl de isocianato de fenilo. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y después se evapora. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice (eluyente cloruro de metileno/acetona (98/2, v/v)) permite obtener 122,5 mg de 1-[6-cloro-5-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-il]-3-fenil-urea (sólido incoloro)

1^{er} depósito

25

Espectro de masas 493[M+H]⁺ tiempo de retención 8,02 minutos

RMN ¹H [DMSO-d₆] 9,89 (1H, s ancho), 9,86(1H, s ancho), 8,20 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,35-7,50 (5H, m), 5,81 (2H, s), 3,66 (2H, t, J=8Hz), 0,92 (2H, t, J=8Hz), -0,12 (9H, s)

Etapa 2 a una solución de 106 mg de 1-[6-cloro-5-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-il]-3-fenil-urea en 12 cm³ de metanol, se añade 1 ml de HCl 2 N. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, 5 horas a reflujo y después se evapora. El sólido obtenido se seca con vacío para dar 82 mg de N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-fenil-urea (sólido incoloro)

Espectro de masas 363[M+H]⁺ tiempo de retención 5,15 minutos

RMN ¹H [DMSO-d₆] 12,64 (1H, s ancho), 9,70(1H, s ancho), 9,59 (1H, s ancho), 8,07 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,50 (7H, m), 7,30 (2H, m), 7,0 (1H, m)

Ejemplo 3 N-(6-Cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida

Etapa 1 a una solución de 54,1 mg de 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsiletoxi)metil-indazol en 2 ml de cloruro de metileno, se añaden 0,238 cm³ de piridina y 26,5 mg de cloruro de 3-metoxifenil-sulfonilo. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y después se evapora. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice (eluyente cloruro de metileno/acetona (98/2, v/v)) permite obtener 70 mg de 1N-[6-cloro-5-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-il]-3-metoxi-bencenosulfonamida (espuma incolora)

Espectro de masas 546[M+H]⁺ tiempo de retención 4,24 minutos

RMN ¹H [DMSO-d₆] 10,96 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,30-7,55 (8H, m), 7,17 (1H, dd), 5,63 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=8Hz), 0,74 (2H, t, J=8Hz), -0,12 (9H, s)

Etapa 2 a una solución de 10,8 mg de 1N-[6-cloro-5-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-il]-3-metoxi-

1^{er} depósito
26

bencenosulfonamida en 1 cm³ de metanol, se añade 1 cm³ de HCl 2 N. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, 1 hora a reflujo y después se evapora. El sólido obtenido se seca con vacío para dar 8 mg de N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida (sólido incoloro)

- 5 Espectro de masas 414[M+H]⁺ tiempo de retención 4,04 minutos
 RMN ¹H [DMSO-d₆] 12,90 (1H, s ancho), 10,74(1H, s ancho), 7,67 (1H, s),
 7,31-7,56 (10H, s), 7,20 (1H, dd), 3,77 (3H, s)

- 10 Las composiciones farmacéuticas según la invención están constituidas por un compuesto de la fórmula (I) o una sal de dicho compuesto, en estado puro o en forma de una composición en la cual está asociado con otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. Los medicamentos según la invención se pueden emplear por vía oral, parenteral, rectal o tópica.

- 15 Como composiciones sólidas para administración oral, se pueden utilizar los comprimidos, las píldoras, los polvos (cápsulas de gelatina, sobres) o los gránulos. En estas composiciones, el principio activo según la invención se mezcla con uno o varios diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, bajo una corriente de argón. Estas composiciones pueden comprender igualmente otras sustancias aparte de los diluyentes, por ejemplo uno o varios lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, un colorante, un recubrimiento (grageas) o un barniz.

- 20 Como composiciones líquidas para administración oral, se pueden utilizar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixíres farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes tales como agua, etanol, glicerol, aceites vegetales o aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender otras sustancias aparte de los diluyentes, por ejemplo productos humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes o estabilizantes.

- 25 Las composiciones estériles para administración parenteral, pueden ser preferiblemente soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como disolvente o vehículo, se puede emplear agua, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, ésteres

orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo u otros disolventes orgánicos adecuados. Estas composiciones pueden contener igualmente adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonizantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización se puede hacer de varias formas, por ejemplo por filtración aséptica, incorporando agentes esterilizantes a la composición, por irradiación o por calor. Se pueden preparar igualmente bajo la forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas en el momento de su empleo en agua estéril o en otro medio estéril inyectable.

Las composiciones para administración rectal son los supositorios o las cápsulas rectales que contienen, aparte del producto activo, excipientes tales como manteca de cacao, glicéridos semi-sintéticos o polietilenglicoles.

Las composiciones para administración tópica pueden ser por ejemplo cremas, lociones, colinos, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

La invención tiene por objeto los compuestos de aminoindazol de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y su utilización para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a prevenir y tratar las enfermedades que pueden resultar de una actividad anormal de quinasas como, por ejemplo, las implicadas en las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneanos y de la médula espinal y las neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovarios poliquísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer.

Como actividad anormal de las quinasas se pueden mencionar por ejemplo la de la PI3K, Akt, GSK3beta, los CDK's.

En terapia humana, los compuestos según la invención son particularmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneanos.

1^{er} depósito
28

y de la médula espinal y las neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovaros poliquísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer

5 Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada, generalmente están comprendidas entre 5 mg y 1000 mg al día por vía oral para un adulto variando las dosis unitarias de 1 mg a 250 mg de sustancia activa

10 De una forma general, el médico determinará la posología apropiada en función de la edad, el peso y otros factores propios del sujeto a ser tratado

Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones según la invención

EJEMPLO A

Se preparan, según la técnica habitual, cápsulas de gelatina con una dosis de 50 mg de producto activo que tienen la siguiente composición

15	- Compuesto de la fórmula (I)	50 mg
	- Celulosa	18 mg
	- Lactosa	55 mg
	- Sílice coloidal	1 mg
	- Carboximetilalmidón sódico	10 mg
20	- Talco	10 mg
	- Estearato de magnesio	1 mg

EJEMPLO B

Se preparan, según la técnica habitual, comprimidos con una dosis de 50 mg de producto activo que tienen la siguiente composición

25	- Compuesto de la fórmula (I)	50 mg
	- Lactosa	104 mg

1^{er} depósito
29

- Celulosa 40 mg
 - Polividona 10 mg
 - Carboximetilalmidón sódico 22 mg
 - Talco 10 mg
 - 5 - Estearato de magnesio 2 mg
 - Sílice coloidal 2 mg
 - Mezcla de hidroximetilcelulosa, glicenna, óxido de titanio
- (72-3,5-24,5) c s p 1 comprimido recubierto con película con un peso total de 245 mg

10 EJEMPLO C

Se prepara una solución inyectable que contiene 10 mg de producto activo que tiene la siguiente composición

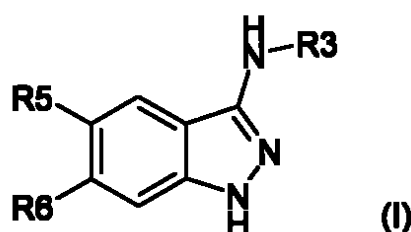
- Compuesto de la fórmula (I) 10 mg
- Ácido benzoico 80 mg
- 15 - Alcohol bencílico 0,06 ml
- Benzoato de sodio 80 mg
- Etanol al 95 % 0,4 ml
- Hidróxido de sodio 24 mg
- Propilenglicol 1,6 ml
- 20 - Agua c s p 4 ml

La presente invención se refiere igualmente al método de prevención y de tratamiento de las enfermedades en las que está implicada una fosforilación de la proteína Tau, mediante la administración de un compuesto de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables

1^{er} depósito
30

REIVINDICACIONES

1 Los compuestos de la fórmula (I), en la cual



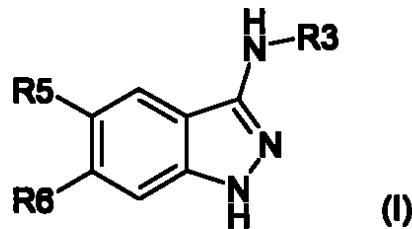
- R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NH₂SO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), R5, R6, se eligen independientemente uno de otro entre los radicales siguientes, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NH₂SO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), arilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NH₂SO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C), R1, R2, R8, R9, R10, R11 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-

1^{er} depósito
31

6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables

5 2 Los compuestos de la fórmula (I), en la cual



R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, anil-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroanil-alquilo (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo, CONR₁R₂,
10 COOR₁, SO₂R₁, C(=NH)R₁, C(=NH)NR₁, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),

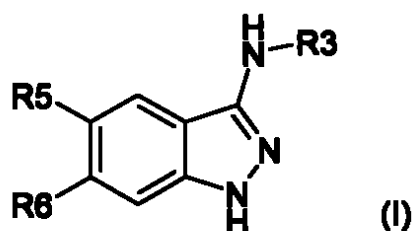
15 R5 es un arilo o un halógeno,

R6 es un arilo o un halógeno,

R₁, R₂ son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o
20 varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables

3 Los compuestos de la fórmula (I), en la cual

1^{er} depósito
32



- R3 es un radical alquilo (1-6C), arilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), arilo o heteroarilo condensado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilo, alqueno, alquino, CONR1R2, COOR1, SO₂R1, C(=NH)R1, C(=NH)NR1, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C),
- R5 es un fenilo,
- R6 es un cloro,
- R1, R2 son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, alqueno, alquino, heteroarilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables

- 4 Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre
- N-(bíciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-(3,3-dimetilbutil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-(3-fenilpropil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-(ciclopentilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

162
161

1º depósito
33

- 6-cloro-N-[3-(metiltio)propil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-(feniletil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-(ciclohexilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
5 6-cloro-N-propil-5-fenil-1H-indazol-3-amina
hidrato de 6-cloro-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-[(4-metoxifenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-(fenilmetil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
10 6-cloro-N-[(4-clorofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
N-[(4-clorofenil)metil]-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-[(3-metoxifenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
N-[4-[[[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]amino]metil]fenil]-acetamida
15 6-cloro-N-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-5-fenil-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-[(4-fluorofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-[3-(4-metilfenoxi)fenilmetil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
20 6-cloro-5-fenil-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-1H-indazol-3-amina
6-cloro-5-fenil-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-[(6-metoxi-2-naftalenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-[(pentafluorofenil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-[[4-(metilto)fenil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
25 N-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina

163
162

1^{er} depósito
34

- 6-cloro-5-fenil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-5-fenil-N-(3-tienilmetil)-1H-indazol-3-amina
- N-(biclco[2,2,1]hept-5-en-2ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- N-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 5 6-cloro-N-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- N-([2,2'-bitiofen]-5-ilmetil)-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-5-fenil-N-[[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]metil]-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[[1-metil-1H-imidazol-2-il]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 10 6-cloro-N-[(5-metil-2-furanil)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-5-fenil-N-(1H-pirrol-2-ilmetil)-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-5-fenil-N-(1H-imidazol-2-il)metil]-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-5-fenil-N-(1H-imidazol-4-il)metil]-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-5-fenil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)-1H-indazol-3-amina
- 15 6-cloro-N-[[2-metil-1H-imidazol-4-il]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-5-fenil-N-[[2-fenil-1H-imidazol-4-il]metil]-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-5-fenil-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-1H-indazol-3-amina
- 20 4-[5-[[[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]amino]metil]-2-furanil]-bencenosulfonamida
- 6-cloro-5-fenil-N-(3-tienilmetil)-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-5-fenil-N-[[2-fenil-1H-imidazol-4-il]metil]-1H-indazol-3-amina

164
163

1^{er} depósito
35

- 2-[[[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]amino]metil]-5-(metilitio)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo
- 6-cloro-5-fenil-N-[[5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-furanil]metil]-1H-indazol-3-amina
- 5 6-cloro-5-fenil-N-[2-(1-piperidinil)etil]-1H-indazol-3-amina
- 6-cloro-N-[2-(4-morfolinil)etil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
- N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(3,5-diclorofenil)-urea
- N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(2-propenil)-urea
- N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(fenilmetil)-urea
- 10 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-4-(fenoxifenil)-urea
- N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-[(4-metoxifenil)metil]-urea
- N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-[4-(trifluorometil)fenil]-urea
- N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-metoxifenil)-urea
- N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-ciclohexil-urea
- 15 N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-propil-urea
- N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-clorofenil)-urea
- N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-fluorofenil)-urea
- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-N'-tríciclo[3 3 1 13,7]dec-1-il-urea
- N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-(4-metilfenil)-urea
- 20 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-metil-bencenosulfonamida
- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-metanosulfonamida
- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-2-propanosulfonamida
- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida
- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida
- 25 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-bencenosulfonamida

165
164

1^{er} depósito
36

- N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-(trifluorometil)-bencenosulfonamida
N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-5-(3-isoxazolil)-2-tiofenosulfonamida
N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-fluoro-bencenosulfonamida
5 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida
N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-bencenometanosulfonamida
N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-(1,1-dimetiletil)-bencenosulfonamida
N-[4-[(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)amino]sulfonil]fenil]-Acetamida
10 N-[6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il]-4-metil-bencenometanosulfonamida
6-cloro-N-(pentafluorofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-(3,4-difluorofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-5-fenil-N-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1H-indazol-3-amina
6-cloro-5-fenil-N-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-indazol-3-amina
15 6-cloro-N-(4-fluorofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-[4-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
20 6-cloro-N-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-(3-metoxifenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N,5-difenil-1H-indazol-3-amina
6-cloro-N-(1-pindinil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina
25 6-cloro-N-(2-pindinil)-5-fenil-1H-indazol-3-amina

166
165

1^{er} depósito
37

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables

5 Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque se elige entre

N-butil-6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-amina

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-N'-fenil-urea

N-(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida

10 son racémicos, sus enantiómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables

6 Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, utilizado para preparar un medicamento

15 7 Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende en un medio farmacéuticamente aceptable, un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5

8 Un medicamento según la reivindicación 6, caracterizado porque contiene al menos un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su aplicación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades en las que se observa una fosforilación de la proteína Tau

20 9 Un medicamento según la reivindicación 6, caracterizado porque contiene al menos un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su aplicación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneanos y de la médula espinal y las neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovaros poliquísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer

25 10 Un medicamento según la reivindicación 9, caracterizado porque la enfermedad neurodegenerativa es o la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal o la enfermedad de Pick

30

11 Un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) tal como se definen en la reivindicación 1, y para los cuales R3 es alquilo (1-6C), alquilo (1-6C), heteroalquilo (1-6C), heterocicloalquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, estando estos radicales eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, anilo, heteroanilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, alquilo (1-6C) y R1, R2, son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alqueno, alquino, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, a partir de un derivado de la fórmula (I) en el que R3 es H, de un derivado R1CHO y del triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano y transformar eventualmente el producto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable

12 Un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) tal como se definen en la reivindicación 1, y para los cuales R3 es CONR1R2 y R1, R2, son independientemente uno de otro, un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alqueno, alquino, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi a partir de OCNR1 y de un derivado de la fórmula (I) en el que R3 es H en tetrahidrofurano y transformar eventualmente el producto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable

13 Un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) tal como se definen en la reivindicación 1 y para los cuales R3 es SO₂R1 y R1 es un hidrógeno, alquilo (1-6C), anilo, alqueno, alquino, heteroanilo, estando ellos mismos eventualmente sustituidos con 1, o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (1-6C), alcoxi (1-6C), CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi a partir de un cloruro de sulfonilo R1SO₂Cl y de un deriva

~~168~~
167

1^{er} depósito
39

do de la fórmula (I) en el que R3 es H en diclorometano en presencia de una base y transformar eventualmente el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable

14 En calidad de productos intermedios, los siguientes

- 5 3-amino-5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol
N-[[5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-butanamida
N-[[5-bromo-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-butanamida
N-[[6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-butanamida



PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Codigo de la Propiedad Intelectual Libro VI

170
169
cerfa
Nº 11235 02

DESIGNACION DE INVENTOR(ES) Pagina Nº 2 /2
(Si el solicitante no es el inventor o el unico inventor)

DEPARTAMENTO DE PATENTES

23 bis, rue de Saint Pétersbourg
75000 Paris Cedex 08
Téléfons: 01 53 04 53 04 Télécopie: 01 42 83 58 30

Este Impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DS 113 W 280889

Sus referencias para este expediente (optativo)		FRAV2002/0023	
Nº DE REGISTRO NACIONAL		02 10962	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos) NUEVOS DERIVADOS DE AMINOINDAZOL UTILIZADOS COMO MEDICAMENTOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN			
LA(S) SOLICITANTE(S) VENTIS PHARMA S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92160 ANTONY			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES) (Indicar arriba a la derecha «Página 1/1» si hay más de tres inventores utilizando un formulario idéntico y numerando cada página indicando el número total de páginas)			
Apellido		BABIN	
Nombre		Didier	
Dirección	Calle	22 rue de la Grenouillette	
	Código postal y ciudad	78180	MONTIGNY LE BRETONNEUX
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		ROONEY	
Nombre		Thomas	
Dirección	Calle	2 Place du Champ des Cordes	
	Código postal y ciudad	91400	ORSAY
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y calidad del firmante) Antony, 5 de septiembre de 2002 ROUSSEAU Pierrick			

La Ley nº 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que conciernen depositados en el INPI

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	() ✓
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	() ✓
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	() ✓
Descripción de la invención	()	() ✓
Dibujos de ser estos pertinentes	()	() ✓
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	() ✓
COMPLETA () ✓	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

Folio 172

2020
Bogotá, D C ,

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA S A.

Oficio N° 12669

ASUNTO	Radicación N°	05-19489
	Solicitud internacional	PCT/FR2003/002633
	Fecha inicio fase nacional	05/04/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 28-k) Decisión 486)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA OESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 29 ABR 2005

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia