



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-122131

54. TÍTULO

INDAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS

CONTIENEN, PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y USO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO

ANTONY 92160, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS



PETITORIO

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-122131- 00000-0000
Fec: 2005-12-04 10:00:00 Dep. ZONA NUCLEACIONES ón
1ro. 11 PATENTE
Evo: 3/0 FASE NACIONAL
Act 411 FASE NACIONAL Folio: 144

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

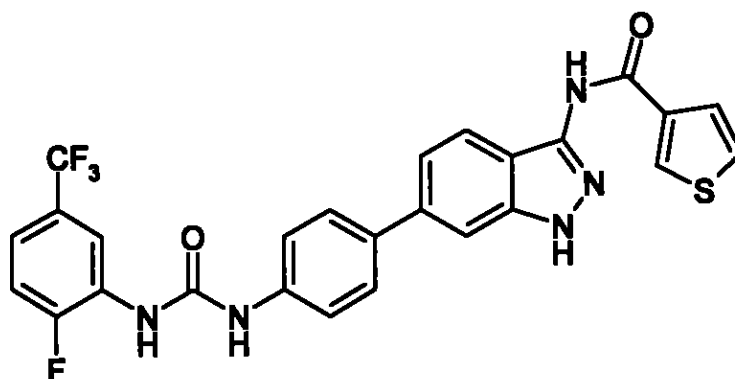
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: AVENTIS PHARMA S.A. sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 20 Avenue Raymond Aron Antony 92160 Francia Domicilio: Antony 92160 Francia	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@camyp.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Cual Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Frank HALLEY 3 Rue de la Mare Adam 92370 Chaville Francia 3. Hervé BOUCHARD 7 Allée de la Prévôté 94320 Thiais Francia 5. Alain LE BRUN 17 Allée Georges Brassens 91270 Vigneux Francia 7. Laurence GAUZY-LAZO 14 Rue Liancourt 75014 Paris Francia 9. Odile ANGOUILLANT-BONIFACE 26 Rue du Commandant Mouchotte 75014 Paris Francia	2. Michael TABART 3 Rue Paul Langevin 91290 La Norville Francia 4. Catherine SOUAILLE 12 Avenue Jean Bouin 94600 Choisy Le Roi Francia 6. Fabrice VIVIANI 46 rue Jules Fossier 95380 Louvres Francia 8. Pascal DESMAZEAU 45 Rue des Marnoniers 91250 Tigery Francia 10. Bruno FILOCHE-ROMME 9 Avenue de Ceinture 94000 Creteil Francia
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/FR2005/001335</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/003276 A1</u>	Fecha: <u>1 de Junio de 2005</u> Fecha: <u>12 de Enero de 2006</u>
6	Título (54) <u>INDAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE L S CONTIENEN, PR CEDIMIENTO</u> <u>DE PREPARACIÓN Y SU USO</u>	

2

7 Clasificación Internaci nal (51) <u>C07D 409/12</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>FR</u>	<u>4 de Junio de 2004</u>	<u>0406042</u>
9 Comprobante de pago No.:		Fecha:	
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.oo. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. ☒ Documento que acredita la 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 efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar 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. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/003276 A1
2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, de servicio, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

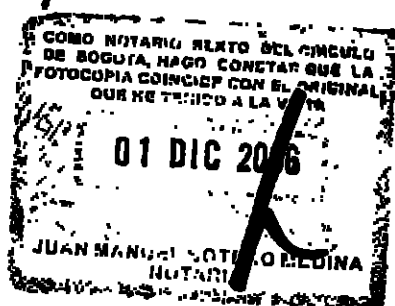
résidant (s) à/domiciliado (s) en Antony, France

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) pouvoir aux avocats ci-avant mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet effet, autorisés(a) les dits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans juridiction, particulièrement devant celles de l'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, modèles d'utilité, dessins industriels; le dépôt de marques de fabrique, collectives, défensives, de service, slogans, noms commerciaux enseignes, et dénominations d'origine; leur renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence; b) les actions de concurrence déloyale, protection du consommateur. opposition, radiation administrative ou judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, la tutelle, protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux, administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi (nous); et c) afin que pour toutes les questions mentionnées ci-dessus, ils puissent substituer de pouvoir, transiger, concilier, admettre les faits du procès, renoncer, obtempérer, etc. et faire agents officiels ou personnes agréées par moi (nous).

Signature _____

WPRODERE-6 (MINUTA Nº 12.1.1.3.2.6)

Magali LE PENNEC





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

No. 4576

París, Noviembre 30 de 2000

El suscrito Cónsul General de Colombia en París, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el señor Richard REQUENA, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía AVENTIS PHARMA S.A. es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora Magali LE PENNEC quien en su calidad de Apoderada de la citada compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

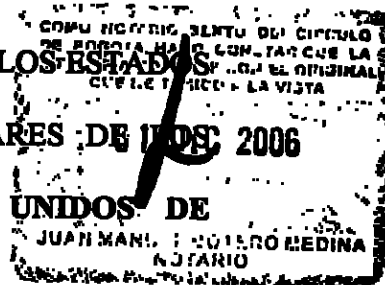
El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.


Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Total: US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).



Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPAROL
Res. Mininterio No. 2680/91

264/00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 DEC 02 A 10 20

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

608553

CUYA FIRMA APARECE EN EL

DOCUMENTO ASSEMELE
LAS FUNCIONES DE BOGOTA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCUO
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
01 DIC 2006
FIRMA DEL TILLO MEDINA
NO APRO

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y en español por **AVENTIS PHARMA S.A.** domiciliada en Antony, Francia, y otorgado a los Doctores Germán Cavelier TPA 832, Gonzalo Perdomo TPA 831, Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No 72-35.

Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

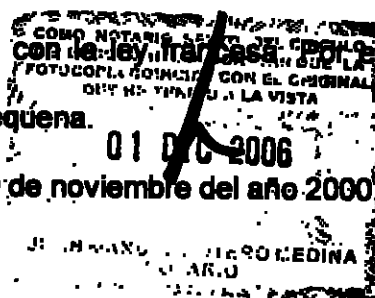
Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery, Notario en Paris. Firma del Notario.

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – Corte de apelación – República Francesa.

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa, por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requena.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000, bajo el No.018302 - República Francesa 010.



Traducción Oficial No. **264/00**
JEAN - JACQUES H. TURPIN

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en París, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** y certifica que la Señora **Magali LE PENNEC** desempeña el cargo de Apoderada de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en París. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 608553 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

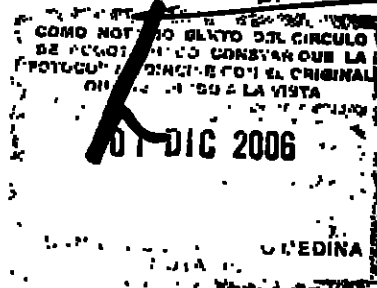
Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpretador Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Reg. Minjusticia No. 2680/91



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Jean Jacques H. Turpin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 15 DIC. 2000



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL VENDEDOR

2000 DIC 18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONFORME AL ORIGINAL.

01 DIC 2006

JUAN PABLO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE INTERIORES
EXTERIORES

Jean Jacques H. Turpin

495453

CUYA FIRMA ANTECE EN EL
BOGOTA D.C. 15 DIC 2000
LAS FIRMAS

9

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929; con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

Doc Col.

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

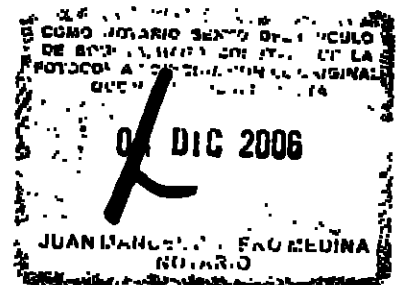
Acepto:

Ernest Fenn

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL

09 NOV. 2000

Señalé de Bogotá D. C.

A. J. MI JUAN MANUEL BOTERO M. DINA

N. T. R. S. SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente,

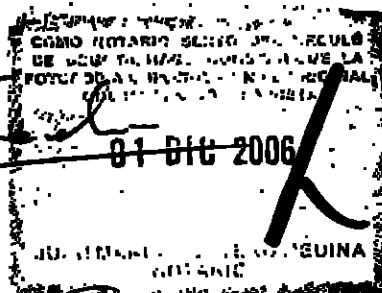
Cerman
Cavelier y Gantio
Ferrero

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. # 2.877.924 Bta
CC # 498.019.4529

y la(s) Libre(s) Militar(es): TP # 832
TP # 31.929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Señalé



Señalé



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 janvier 2006 (12.01.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/003276 A1

- (51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 409/12, 409/14, 405/12, 231/56, 413/12, 403/12
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/001335
- (22) Date de dépôt international : 1 juin 2005 (01.06.2005)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
0406042 4 juin 2004 (04.06.2004) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 Avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : HALLEY,
Franck [FR/FR]; 3 rue de la Mare Adam, F-92370 Chav-
ille (FR). TABART, Michel [FR/FR]; 3 rue Paul Langevin,
F-91290 La Norville (FR). BOUCHARD, Hervé [FR/FR];
7 Allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). SOUAILLE,
Catherine [FR/FR]; 12 Avenue Jean Bouin, F-94600
Choisy Le Roi (FR). LE BRUN, Alain [FR/FR]; 17
Allée Georges Bréssens, F-91270 Vigneux (FR). VI-
VIANI, Fabrice [FR/FR]; 46 Jules Fossier, F-95380
Louvres (FR). GAUZY-LAZO, Laurence [FR/FR];

14 rue Liancourt, F-75014 Paris (FR). DESMAZEAU,
Pascal [FR/FR]; 45 rue des Marronniers, F-91250 Tigery
(FR). ANGOUILLANT-BONIFACE, Odile [FR/FR];
26 rue du Commandant Mouchotte, F-75014 Paris (FR).
FILOCHE-ROMME, Bruno [FR/FR]; 9 Avenue de
Ceinture, F-94000 Creteil (FR).

(74) Mandataire : RABOIN, Jean-Christophe; AVINTIS
PHARMA S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond
Aron, F-92165 Antony Cédex (FR);

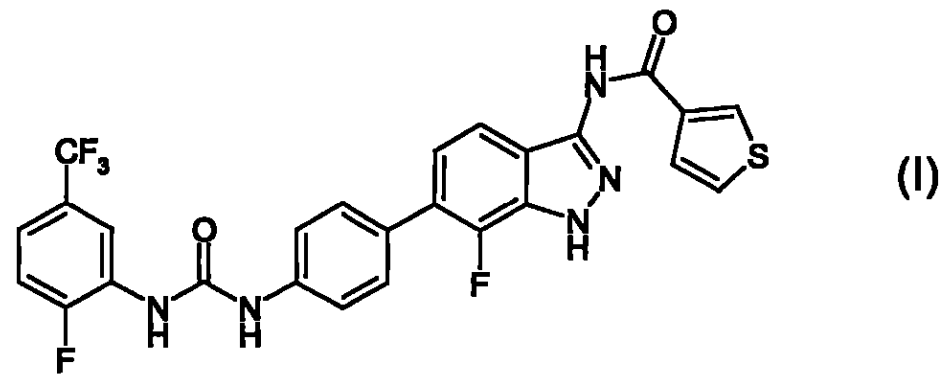
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SUBSTITUTED INDAZOLES, COMPOSITIONS CONTAINING SAME, PREPARATION AND USE

(54) Titre : INDAZOLES SUBSTITUÉS, COMPOSITIONS LES CONTENANT, PROCÉDÉ DE FABRICATION ET UTILISA-
TION



(57) Abstract: The invention concerns substituted indazoles, compositions containing same, preparation and use thereof. The in-
vention concerns in particular novel specific substituted indazoles exhibiting kinase inhibiting activity, having a therapeutic activity,
particularly in oncology.

(57) Abrégé : Indazoles substitués, compositions les contenant, procédé de fabrication et utilisation. La présente invention concerne
en particulier de nouveaux indazoles substitués spécifiques présentant une activité inhibitrice de kinases, ayant une activité théra-
peutique, en particulier en oncologie.

WO 2006/003276 A1



SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- Publiée :**
- avec rapport de recherche internationale
 - avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinal de la Gazette du PCT.

INDAZOLES SUBSTITUES. COMPOSITIONS LES CONTENANT.
PROCEDE DE FABRICATION ET UTILISATION

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

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

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

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

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

à-vis de kinases. Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, Aurora2, CDK4, KDR et Tie2 sont préférées.

Les indazoles sont relativement peu représentés parmi les produits pharmaceutiques commercialisés.

- 5 Les documents suivants proposent l'utilisation thérapeutique d'indazoles substitués en position 3 par un amide et en position 6 par un aryle substitué:

La demande de brevet WO 03/078403 divulgue des indazoles substitués en position 3 par des amides, utiles pour traiter de nombreuses pathologies, particulièrement liées au système nerveux central. Une utilisation en
10 oncologie, bien que revendiquée, n'est pas démontrée.

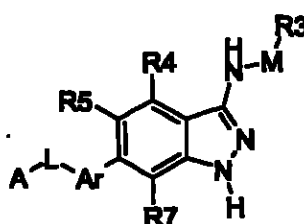
La demande de brevet WO 03/051847 divulgue des indazoles substitués en position 3 par des amides, utiles pour traiter de nombreuses pathologies, particulièrement liées au système nerveux central. Une utilisation en oncologie, bien que revendiquée, n'est pas démontrée.

- 15 Or, de façon surprenante, il a été trouvé que des indazoles substitués en position 3 par un substituant NH-M-R3 avec M et R3 tels que définis plus loin, et en position 6 par un substituant aromatique ou hétéroaromatique substitué, présentaient une activité inhibitrice de kinases importante, en particulier à l'encontre de KDR et de Tie2.

- 20 Un des mérites de l'invention est d'avoir trouvé que la substitution de l'indazole en position 6 par un groupement approprié entraîne une inhibition importante des kinases KDR et Tie2. Un autre des mérites de l'invention est d'avoir trouvé que la substitution de l'indazole en position 3 par un substituant NH-M-R3 avec M et R3 tels que définis plus loin, était déterminante pour
25 l'obtention d'une activité satisfaisante sur les deux kinases. Ainsi, le changement de groupe fonctionnel en position 3 de l'indazole entraîne systématiquement une chute de l'activité inhibitrice de KDR et de Tie2.

- De plus, un autre des mérites de l'invention est d'avoir démontré que même lorsque l'indazole est correctement substitué par un groupement approprié, il
30 est indispensable que l'azote en position 1 de l'indazole ne soit pas substitué afin de conserver une activité inhibitrice satisfaisante.

Ces produits répondent à la formule (I) suivante :



Formule (I)

dans laquelle :

- 5 1) A est sélectionné dans le groupe constitué par : H, aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
- 2) Ar est sélectionné dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
- 3) L est sélectionné dans le groupe constitué par : liaison, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO₂, NH-CO-NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH, CH₂-NH-CO-NH, NH-CO-NH-CH₂;
- 10 4) M est sélectionné dans le groupe constitué par : liaison, CO, NH, CO-NH, CS-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO₂, CO-NH-SO₂, NH-CH₂, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH;
- 15 5) R3 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, alkylène, alkylène substitué, alkynyle substitué ;
- 20 6) R4, R5 et R7 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : H, halogène, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R1), OS(O₂)(R2), N(R2)(R1), N=C(R2)(R1), N(R2)C(O)(R1), N(R2)C(O)O(R1), N(R6)C(O)N(R2)(R1),
- 25

N(R6)C(S)N(R2)(R1), N(R2)S(O2)(R1), C(O)(R2), C(O)O(R2),
 C(O)N(R2)(R1), C(=N(R1))(R2), C(=N(OR1))(R2), S(R2),
 S(O)(R2), S(O2)(R2), S(O2)O(R2), S(O2)N(R2)(R1); dans lequel
 5 chaque R2, R1, R6 est indépendamment sélectionné dans le
 groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle,
 hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène
 substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle
 substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué,
 10 alkylène, alkylène substitué, alkynyle substitué; dans lequel,
 lorsque R2 et R1 sont simultanément présents sur l'un des R4,
 R5 et R7, ils peuvent être liés entre eux pour former un cycle.

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



dans lequel chaque X1, X2, X3 et X4 est indépendamment choisi parmi N et
 15 C-R11, dans lequel R11 est sélectionné dans le groupe constitué par : H,
 halogène, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R1), OS(O2)(R2),
 N(R2)(R1), N=C(R2)(R1), N(R2)C(O)(R1), N(R2)C(O)O(R1),
 N(R6)C(O)N(R2)(R1), N(R6)C(S)N(R2)(R1), N(R2)S(O2)(R1), C(O)(R2),
 C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R1), C(=N(R1))(R2), C(=N(OR1))(R2), S(R2),
 20 S(O)(R2), S(O2)(R2), S(O2)O(R2), S(O2)N(R2)(R1); dans lequel chaque R2,
 R1, R6 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H,
 alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle
 substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle
 substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, alkylène, alkylène
 25 substitué, alkynyle substitué; dans lequel, lorsque R2 et R1 sont
 simultanément présents sur R11, ils peuvent être liés entre eux pour former
 un cycle.

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

R4, R5 et R7 sont avantageusement sélectionnés parmi H, F, Cl, Br et méthyle.

R7 est, de préférence, sélectionné dans le groupe constitué par F, Cl, Br et méthyle, dans lequel F est plus particulièrement préféré. En effet, il a été
5 trouvé que la substitution de R7 par un atome de fluor apportait une amélioration significative de l'activité blochimique, notamment en ce qui concerne l'activité inhibitrice de kinase, en particulier Tie2, KDR.

L-A est avantageusement choisi parmi NH₂, NH-A, NH-CO-NH-A et NH-SO₂-A.

10 Un substituant A préféré est avantageusement sélectionné dans le groupe constitué par phényle, pyridyle, pyrimidyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, oxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle, chacun des substituants précédents pouvant être éventuellement substitué.

15 Un substituant A plus préféré est choisi parmi phényle, isoxazolyle, phényle substitué, et isoxazolyle substitué.

A est, de préférence, substitué par un premier substituant sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, alkyle halogéné, alkylène, alkynyle, aryle, O-alkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant
20 éventuellement substitué par un substituant choisi parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle.

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

Un substituant A particulièrement efficace pour l'obtention d'une inhibition de l'activité de kinases est choisi parmi phényle et isoxazolyle, chacun étant substitué par au moins un substituant choisi parmi halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, O-(C1-C4)alkyle, S-(C1-C4)alkyle, O-(C1-C4)alkyle halogéné, et S-(C1-C4)alkyle halogéné.

De plus, un substituant M préféré sera avantageusement sélectionné dans le groupe constitué par liaison, CO, CO-NH, et SO₂.

R3 est, de préférence, sélectionné dans le groupe constitué par aryle, hétéroaryle, aryle substitué, et hétéroaryle substitué. Un R3 plus particulièrement préféré est hétéroaryle substitué. Parmi les hétéroaryles substitués, thiényle, pyrrolyle, furyle, indolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, imidazolyle, indazolyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazolyle, et pyridazinyne sont des hétéroaryles de choix.

R4 et R5 sont avantageusement H. En effet, il a été observé dans ce cas une amélioration significative de l'activité vis-à-vis des kinases KDR et/ou Tie2, et généralement une amélioration de la solubilité.

Des produits acceptables, répondant aux conditions d'activité inhibitrice requises, peuvent être choisis dans le groupe constitué par :

1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl) urée

N-[6-[4-(2,3-dichlorobenzènesulfonylamino)-phényl]-1H-indazol-3-yl]-(thiophène-3-yl-carboxamide)

N-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-yl)-phényl]-2,3-dichlorobenzènesulfonamide.

D'autres produits acceptables, dans lesquels R7 est préférentiellement un halogène, plus préférentiellement du fluor, répondant aux conditions d'activité inhibitrice requises, et présentant de fait une activité supérieure à des analogues dans lesquels R7 est différent d'un halogène, peuvent être choisis dans le groupe constitué par :

1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl) urée

1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-{4-[7-fluoro-3-(thiophène-3-yl-carbonylamino)-1H-indazol-6-yl]-phényl}-urée

N-[6-[4-(2,3-dichlorobenzènesulfonylamino)-phényl]-7-fluoro-1H-indazol-3-yl]-(thiophène-3-yl-carboxamide)

- 5 N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phényl]-2,3-dichlorobenzènesulfonamide

1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-{4-[4,5,7-trifluoro-3-(thiophène-3-yl-carbonylamino)-1H-indazol-6-yl]-phényl}-urée

N-[6-(4-amino-phényl)-7-fluoro-1H-indazol-3-yl]-(thiophène-3-yl-carboxamide).

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

- 1) non chirale, ou
- 2) racémique, ou
- 3) enrichie en un stéréoisomère, ou
- 4) enrichie en un énantiomère ;

- 15 et pourra être éventuellement salifié.

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

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

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

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

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

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

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

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

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la streptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine
- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoïdes (paclitaxel et docétaxel)

- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- 5 • les inhibiteurs de topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex
- les fluoropyrimidines telles que la 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine
- 10 • les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
- les analogues d'adénosine tels que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- le méthotrexate et l'acide folinique
- 15 • les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptine ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
- 20 • les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs prodrogues.

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

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

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

KDR

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

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

Tie2

Tie-2 (TEK) est un membre d'une famille de récepteurs à tyrosine kinase, spécifique des cellules endothéliales. Tie2 est le premier récepteur à activité tyrosine kinase dont on connaît à la fois l'agoniste (anglopoïétine 1 ou Ang1) qui stimule l'autophosphorylation du récepteur et la signalisation cellulaire [S. Davis et al (1996) *Cell* 87, 1161-1169] et l'antagoniste (angiopoïétine 2 ou Ang2) [P.C. Maisonpierre et al. (1997) *Science* 277, 55-60]. L'anglopoïétine 1 peut synergiser avec le VEGF dans les derniers stades de la néo-angiogénèse [Asahara T. *Circ. Res.*(1998) 233-240]. Les expériences de knock-out et les manipulations transgéniques de l'expression de Tie2 ou de Ang1 conduisent à des animaux qui présentent des défauts de vascularisation [D.J. Dumont et al (1994) *Genes Dev.* 8, 1897-1909 et C. Surl (1996) *Cell* 87, 1171-1180]. La liaison d'Ang1 à son récepteur conduit à

l'autophosphorylation du domaine kinase de Tie2 qui est essentielle pour la néovascularisation ainsi que pour le recrutement et l'interaction des vaisseaux avec les péricytes et les cellules musculaires lisses ; ces phénomènes contribuent à la maturation et la stabilité des vaisseaux
 5 nouvellement formés [P.C. Maisonpierre et al (1997) *Science* 277, 55-60]. Lin et al (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 et Lin P. (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, ont montré une inhibition de la croissance et de la vascularisation tumorale, ainsi qu'une diminution des métastases de poumon, lors d'infections adénovirales ou d'injections du domaine extracellulaire de Tie-2
 10 (Tek) dans des modèles de xénograpes de tumeur du sein et de mélanome.

Les inhibiteurs de Tie2 peuvent être utilisés dans les situations où une néovascularisation se fait de façon inappropriée (c'est-à-dire dans la rétinopathie diabétique, l'inflammation chronique, le psoriasis, le sarcome de Kaposi, la néovascularisation chronique due à la dégénérescence maculaire,
 15 l'arthrite rhumatoïde, l'hémoanglome infantile et les cancers).

CDK

La progression du cycle cellulaire est souvent gérée par des kinases cycline dépendantes (CDK) qui sont activées par une interaction avec des protéines appartenant à la famille des cyclines, activation qui se termine par la
 20 phosphorylation de substrats et finalement par la division cellulaire. En plus les inhibiteurs endogènes des CDK qui sont activés (famille des INK4 et KIP/CIP) régulent de façon négative l'activité des CDK. La croissance des cellules normales est due à une balance entre les activateurs des CDK (les cyclines) et les inhibiteurs endogènes des CDK. Dans plusieurs types de
 25 cancers, l'expression ou l'activité aberrante de plusieurs de ces régulateurs du cycle cellulaire a été décrite.

La cycline E active la kinase Cdk2 qui agit ensuite pour phosphoryler la protéine pRb (protéine du rétinoblastome) résultant en un engagement dans la division cellulaire irréversible et une transition vers la phase S (PL
 30 Toogood, *Medicinal Research Reviews* (2001), 21(6) ; 487-498. La kinase CDK2 et peut être CDK3 sont nécessaires pour la progression dans la phase G1 et l'entrée en phase S. Lors de la formation de complexe avec la cycline E, elles maintiennent l'hyperphosphorylation de pRb pour aider la progression de la phase G1 en phase S. Dans les complexes avec la Cycline A, CDK2

joue un rôle dans l'inactivation de E2F et est nécessaire pour la réalisation de la phase S (TD. Davies et al. (2001) Structure 9, 389-3).

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

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

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

Aurora

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

Définitions

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

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

10 Le terme « alkylène » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant une ou plusieurs insaturations, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthylène, 1-méthyléthylène, prop-1-ène, prop-2-ène, Z-1-méthylprop-1-ène, E-1-méthylprop-1-ène, Z-1,2-diméthylprop-1-ène, E-1,2-diméthylprop-1-ène, but-1,3-diène, 1-méthylidénylprop-2-ène, Z-2-méthylbut-1,3-diène, E-2-méthylbut-1,3-diène, 2-méthyl-1-méthylidénylprop-2-ène, undéc-1-ène et undéc-10-ène sont des exemples de substituant alkylène.

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

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

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

isoquinoléyle ; carbazolye ; et acridyle sont des exemples de substituant hétéroaryle.

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

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

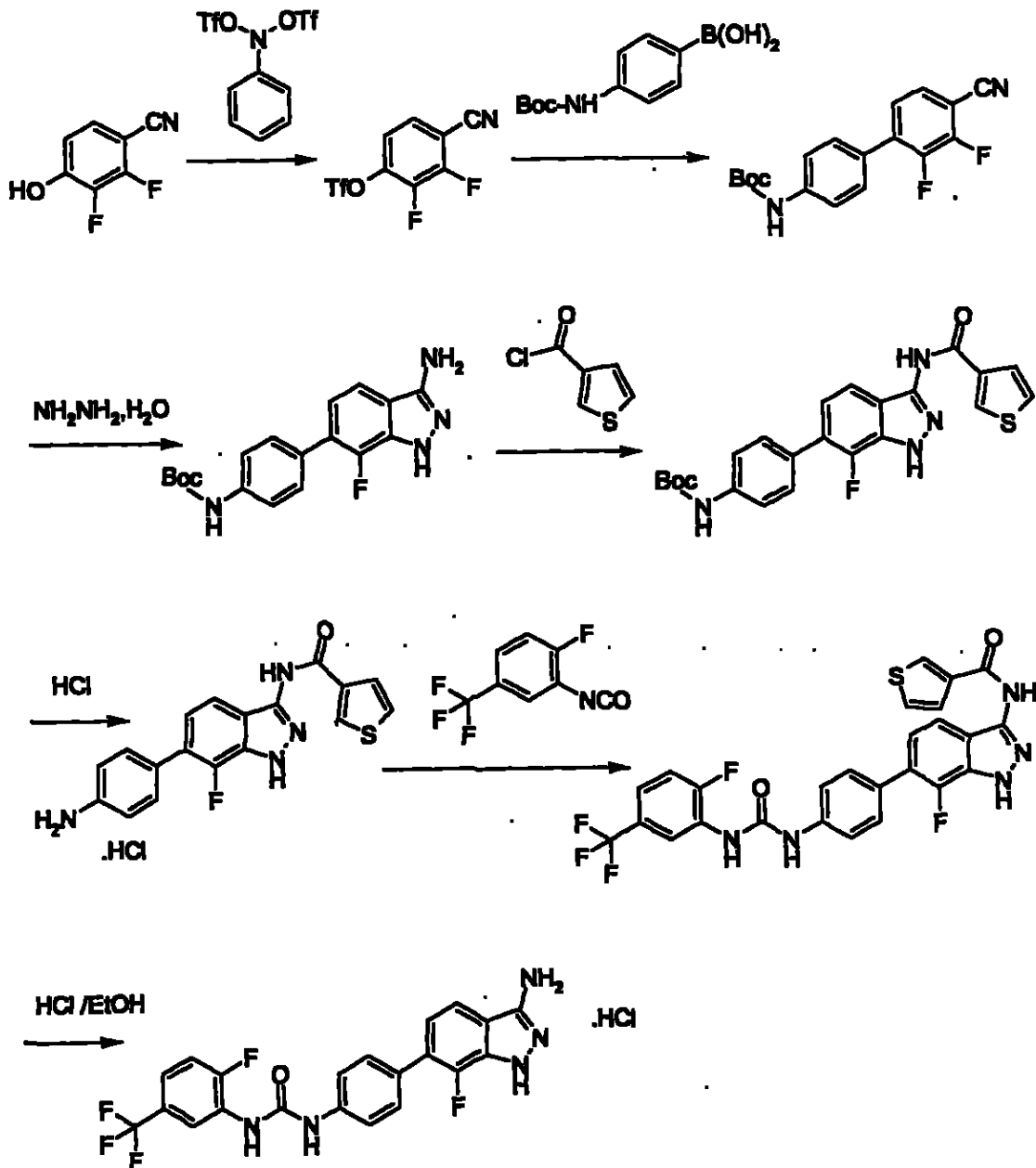
- Le terme « hétérocyclyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 1 à 13 atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes. De préférence, le substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé sera monocyclique et comportera 4
15 ou 5 atomes de carbone et 1 à 3 hétéroatomes.

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

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

- Les produits selon l'invention peuvent être préparés à partir de méthodes conventionnelles de chimie organique. Le schéma 1 ci-dessous est illustratif d'une méthode utilisée pour la préparation de l'exemple 6. A ce titre, il ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne
30 les méthodes de préparation des composés revendiqués.

15



- Schéma 1 -

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

d'iodotriméthylsilane, l'acétyle qui peut être régénéré en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple). Comme groupes protecteurs de la fonction carboxyle, on peut citer les esters (méthoxyméthylester, benzylester par exemple). Comme groupes protecteurs de la fonction alcool, on peut citer les esters (benzoylester par exemple) qui peuvent être régénérés en milieu acide ou par hydrogénation catalytique. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par T. W. GREENE et coll. dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience.

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

Les énantiomères, diastéréoisomères des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique, par action d'un tel acide au sein d'un solvant, par exemple organique tel un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent être éventuellement transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec des bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinoterreuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'amine sur un composé de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.

Ces sels font également partie de l'invention.

Lorsqu'un produit selon l'invention présente au moins une fonction basique libre, des sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction entre ledit produit et un acide minéral ou organique. Des sels pharmaceutiquement acceptables incluent les chlorures, nitrates, sulfates, hydrogénosulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogénophosphates, dihydrogénophosphates, métaphosphates, pyrophosphates, acétates, propionates, acrylates, 4-hydroxybutyrates,

caprylates, caproates, décanoates, oxalates, malonates, succinates, glutarates, adipates, pimélates, maléates, fumarates, citrates, tartrates, lactates, phénylacétates, mandélates, sébacates, subérates, benzoates, phtalates, méthanesulfonates, propanesulfonates, xylènesulfonates, 5 salicylates, cinnamates, glutamates, aspartates, glucuronates, galacturonates.

Lorsqu'un produit selon l'invention présente au moins une fonction acide libre, des sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction entre ledit produit et une base minérale ou organique. Des bases 10 pharmaceutiquement acceptables incluent des hydroxydes de cations de métaux alcalins ou alcalino-terreux tels que Li, Na, K, Mg, Ca, des composés aminés basiques tels qu'ammoniac, arginine, histidine, pipéridine, morpholine, pipérazine, triéthylamine.

Les produits selon l'invention qui sont préparés sous forme de sels, 15 notamment de chlorhydrate, peuvent être désalifiés par action d'une base organique ou minérale selon des techniques connues.

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

Les analyses LC/MS ont été réalisées sur un appareil Micromass modèle 20 LCT relié à un appareil HP 1100. L'abondance des produits a été mesurée à l'aide d'un détecteur à barrette de diodes HP G1315A sur une gamme d'onde de 200-600 nm et un détecteur à dispersion de lumière Sedex 65. L'acquisition des spectres de masses Mass spectra a été réalisée sur une gamme de 180 à 800. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel 25 Micromass MassLynx. La séparation a été effectuée sur une colonne Hypersil BDS C18, 3 µm (50 x 4.6 mm), en éluant par un gradient linéaire de 5 à 90% d'acétonitrile contenant 0,05% (v/v) d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau contenant 0,05% (v/v) TFA en 3,5 mn à un débit de 1 mL/mn. Le temps total d'analyse, incluant la période de rééquilibration de la colonne, est de 7 mn.

30 Les spectres MS ont été réalisés en électrospray (ES⁺) sur un appareil Platform II (Micromass). Les principaux ions observés sont décrits.

Les points de fusion ont été mesurés en capillaire, sur un appareil Mettler FP62, gamme 30°C à 300°C, montée de 2°C par minute.

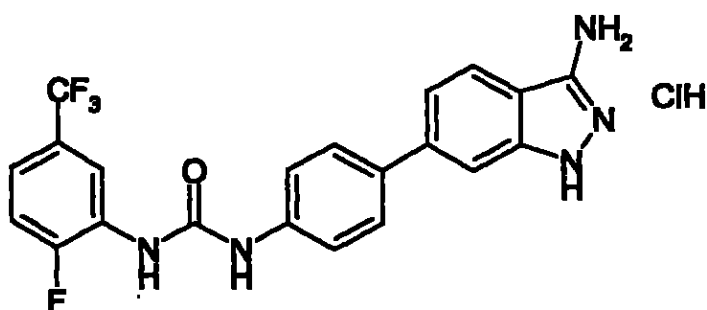
Purification par LC/MS:

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

Genévac HT8 et les masses de produits ont été déterminées par pesée des tubes après évaporation des solvants.

Exemple 1.

Chlorhydrate de 1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



Le chlorhydrate de 1-[4-(3-Amino-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée est obtenu par hydrolyse à l'acide chlorhydrique à 37% (4,2 mL) dans l'éthanol au reflux pendant 24 heures de 0,4 g de 1-[4-(3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite pour donner un résidu qui est agité avec 10 mL d'acétonitrile puis recristallisé dans 7 mL de méthanol à chaud. Après filtration et séchage sous vide, 70 mg de chlorhydrate de 1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée, dont les caractéristiques sont les suivantes, sont obtenus:

Spectre IR (KBr) : 3413; 1656; 1550; 1442; 1340; 1117 & 816 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm) : De 7,38 à 7,45 (m, 2H) ; de 7,49 à 7,56 (m, 2H) ; 7,60 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,70 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,65 (dd large, $J = 2,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,98 (d large, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 9,42 (s, 1H) .

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 430$ [MH^+]

1-[4-(3-[(Thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée.

A une solution de 1,72 g de chlorhydrate de 6-(4-amino-phényl)-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazole, 0,65 mL de triéthylamine dans 70 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés lentement 0,67 mL de 2-fluoro-5-trifluorométhylphénylisocyanate sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est agité 3,5 heures à 24°C puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange dichlorométhane, méthanol (97/3 en volumes) pour donner 0,4 g de 1-(4-{3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre MS (ES^+) : $m/z=540$ [MH^+]

Chlorhydrate de 6-(4-amino-phényl)-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazole

A une solution de 4,2 g de 6-(4-terbutoxy-carbonylamino-phényl)-1-[3-(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazole dans 30 mL de méthanol sont ajoutés 12 mL de dioxane chlorhydrique 4N. Le mélange réactionnel est agité pendant 14 heures à une température voisine de 20°C, puis est concentré sous pression réduite. Le résidu solide est agité avec 25 mL d'éther isopropylique, filtré et essoré pour donner 3,45 g de chlorhydrate de 6-(4-amino-phényl)-1-[3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazole, dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre MS (ES^+) : $m/z=335$ [MH^+]

6-(4-Terbutoxy-carbonylamino-phényl)-1-[3-(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazole

A une solution de 6 g de 6-bromo-1-[(thiophen-3-yl)carbonyl]-3-[(thiophen-3-yl)carbonylamino]-indazole dans 350 mL de dioxane sont ajoutés, 4,93 g d'acide 4-(terbutyloxycarbonylamino)-phényl boronique. Une solution de 4,12 g de carbonate de sodium dans 90 mL d'eau est ajoutée puis 1,93 g de tétrakis triphénylphosphine palladium. Le mélange réactionnel est agité 4 heures à 90 °C puis jetté dans 120 mL d'eau distillée. Après extraction à l'acétate d'éthyle puis lavage avec une solution saturée de chlorure de sodium, la phase organique est concentrée sous pression réduite pour

donner 13,18 g d'un solide qui est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange cyclohexane, acétate d'éthyle (60/40 en volumes) pour donner 4,2 g de 6-(4-terbutoxy-carbonylamino-phényl)-1-[3-(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazole, dont
5 les caractéristiques sont les suivantes:

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

6-Bromo-1-[(thiophen-2-yl)carbonyl]-3-[(thiophen-2-yl)carbonylamino]-Indazole

10 A une solution de 10 g de 6-bromo-3-amino-1H-Indazole dans 250 mL de pyridine, sont ajoutés 13,8 g de chlorure de l'acide thiophène-3-carboxylique. Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère d'argon pendant 16 heures à une température proche de 25°C, puis jeté dans 400 mL d'eau. La suspension est alors filtrée, lavée avec 2 x 80 mL d'eau, essorée et
15 séchée pour donner 19,27 g de 6-bromo-1-[(thiophen-2-yl)carbonyl]-3-[(thiophen-2-yl)carbonylamino]-Indazole dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES^+) : $m/z=433$ [MH^+]

6-Bromo-3-amino-1H-Indazole

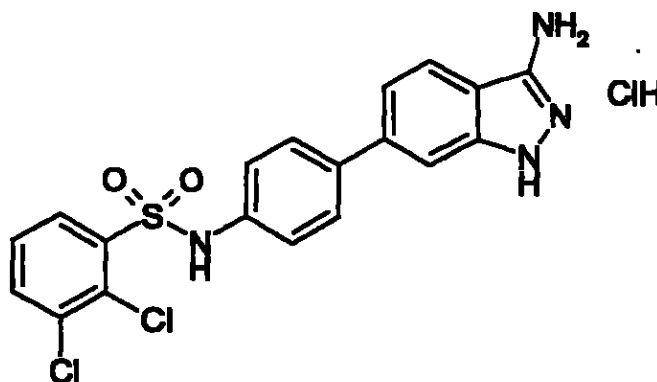
20 A une solution de 10 g de 4-bromo-2-fluoro-benzonitrile dans 300 mL d'éthanol sont ajoutés 7,29 mL d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité pendant 22 heures au reflux puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est agité pendant 30 minutes dans 200 mL d'eau distillée. Le solide en suspension est filtré, lavé à l'eau et essoré. Après séchage sous vide, 10 g de 6-bromo-3-amino-1H-Indazole sont obtenus dont les
25 caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES^+) : $m/z=213$ [MH^+]

Point de fusion : 249°C

Exemple 2

Chlorhydrate de 1-[4-(3-Amino-1H-Indazol-6-yl)-phényl]-2,3-dichlorobenzènesulfonamide



Le chlorhydrate de 1-[4-(3-Amino-1H-Indazol-6-yl)-phényl]-2,3-dichlorobenzènesulfonamide est obtenu par hydrolyse à l'acide chlorhydrique à 37% (5 mL) dans 40 mL d'éthanol au reflux pendant 24 heures de 0,54 g d'acide 3-thiophène carboxyllique {6-[4-(2,3-dichloro-benzènesulfonylamino)-phényl]-1H-Indazol-3-yl}-amide. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite pour donner un résidu qui est agité avec 10 mL d'acétonitrile. Après filtration et lavage avec 10 mL d'éther isopropylique, 0,46 g de chlorhydrate de 1-[4-(3-Amino-1H-Indazol-6-yl)-phényl]-2,3-dichlorobenzènesulfonamide sont obtenus, dont les caractéristiques sont les suivantes, :

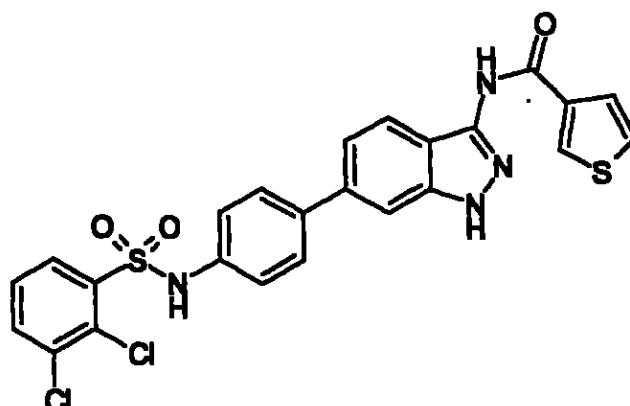
Spectre IR (KBr) : 3426; 3134; 2902; 2711; 1659; 1404; 1164; 924; 705 & 593 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm) : 7,21 (d large, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,29 (d large, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,44 (s large, 1H) ; 7,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,62 (d large, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,93 (dd, $J = 1,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,09 (dd, $J = 1,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 10,95 (s large, 1H) ; de 11,9 à 12,4 (m très étalé, 1H) .

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 433$ [MH^+]

Exemple 3

Acide 3-thiophène carboxyllique {6-[4-(2,3-dichloro-benzènesulfonylamino)-phényl]-1H-Indazol-3-yl}-amide



A une solution de 1,72 g de chlorhydrate de 6-(4-amino-phényl)-3-[(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazole dans 69 mL de pyridine sont ajoutés à 0°C une solution de 1,14 g de chlorure de 2,3-dichlorobenzènesulfonyl dans 23 mL de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à une température voisine de 20 °C, puis concentré sous pression réduite. Le résidu sec est dilué dans l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium et concentré sous pression réduite. La matière obtenue est purifiée par flash-chromatographie en éluant par un mélange dichlorométhane, méthanol, acétonitrile (96/2/2 en volumes) pour donner 0,69 g d'acide 3-thiophène carboxylique {6-[4-(2,3-dichlorobenzènesulfonylamino)-phényl]-1H-indazol-3-yl}-amide dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre IR (KBr) : 3388; 3274; 3107; 1656; 1528; 1404; 1268; 1167; 737; 705 & 598 cm⁻¹

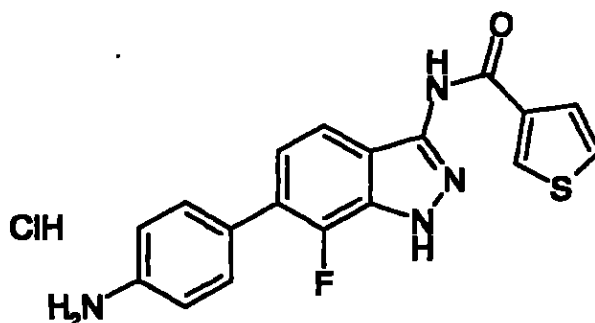
Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, δ en ppm) : 7,20 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,29 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; de 7,52 à 7,59 (m, 2H) ; 7,62 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,67 (dd, J = 2,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 7,71 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,92 (dd, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,09 (dd, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,44 (dd, J = 1,5 et 2,5 Hz, 1H) ; 10,65 (s large, 1H) ; 10,9 (m étalé, 1H) ; 12,8 (s large, 1H).

Point de fusion : 196°C

Spectre MS (EI) : m/z = 542 [M⁺]

Exemple 4

Chlorhydrate de 6-(4-amino-phényl)-7-fluoro-3-[(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazole



- A une solution de 0,63 g de 6-(4-terbutoxy-carbonylamino-phényl)-1-[3-(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-7-fluoro-1H-Indazole dans 20 mL de méthanol sont ajoutés 1,74 mL de dioxanne chlorhydrique 4N. Le mélange réactionnel est agité pendant 14 heures à une température voisine de 20°C, puis est concentré sous pression réduite. Le résidu solide est agité avec 10 mL d'éther isopropylique, filtré et essoré pour donner 0,52 g de chlorhydrate de 6-(4-amino-phényl)-1-[3-[(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-7-fluoro-1H-Indazole, dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre IR (KBr)

2932; 1728; 1607; 1519; 1504; 1432; 1380; 1288; 1194; 1091; 914; 758 et 701 cm^{-1}

- 15 Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm) : 7,18 (dd, $J = 7,5$ et 8,5 Hz, 1H) ; 7,33 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; de 7,62 à 7,76 (m, 5H) ; 8,49 (m, 1H) ; 10,9 (s, 1H) ; de 13,3 à 13,6 (m très étalé, 1H)

6-(4-Terbutoxy-carbonylamino-phényl)-1-[3-(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-7-fluoro-1H-indazole

- 20 A une solution de 0,54 g de 6-(4-terbutoxy-carbonylamino-phényl)-3-amino-7-fluoro-1H-Indazole dans 10 mL de pyridine sont ajoutés à 15 °C, 0,23 g de 3-chlorocarbonylthiophène. Le mélange réactionnel est agité 12 heures à une température voisine de 20°C puis dilué dans 50 mL de dichlorométhane et lavé avec 4 x 50 mL d'eau distillée. La phase organique est alors concentrée sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est agité avec 10 mL d'éther

isopropylique, filtré et essoré pour donner 0,63 g de 6-(4-amino-phényl)-1-[3-[(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-7-fluoro-1H-indazole dont les caractéristiques sont les suivantes:

5 Spectre IR (KBr) : 3248; 2977; 1723; 1658; 1591; 1533; 1342; 1238; 1160; 1052 et 805 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm) : 1,52 (s, 9H) ; 7,17 (dd, $J = 6,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 7,56 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; de 7,59 à 7,65 (m, 3H) ; 7,70 (dd, $J = 3,0$ et $5,0$ Hz, 1H) ; 7,74 (dd, $J = 1,5$ et $5,0$ Hz, 1H) ; 8,50 (dd, $J = 1,5$ et $3,0$ Hz, 1H) ; 9,52 (s, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; 13,4 (s large, 1H)

10 3-Amino-7-fluoro-6-(4-terbutoxy-carbonylamino-phényl)-1H-Indazole

A une solution de 0,8 g de 2,3-difluoro-4-(4-terbutoxycarbonylamino-phényl)-benzonitrile dans 25 mL d'éthanol absolu sont ajoutés 0,35 mL d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité 19 heures au reflux du solvant puis concentré sous pression réduite. Le résidu solide est agité avec 25 mL d'eau distillée, filtré et lavé avec 2x5 mL de dichlorométhane. Après essorage, 0,54 g de 3-Amino-7-fluoro-6-(4-terbutoxy-carbonylamino-phényl)-1H-indazole sont obtenus, dont les caractéristiques sont les suivantes:

15 Spectre IR (KBr) : 3422; 3374; 2981; 1732; 1612; 1530; 1368; 1222; 1159; 1050; 844 et 806 cm^{-1}

20 Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm) : 1,52 (s, 9H) ; 5,50 (s, 2H) ; 6,98 (dd, $J = 6,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; de 7,48 à 7,61 (m, 5H) ; 9,48 (s, 1H) ; 11,9 (s large, 1H)

2,3-Difluoro-4-(4-terbutoxycarbonylamino-phényl)-benzonitrile

A une solution de 2,3-difluoro-4-trifluorométhylsulfonyloxy-benzonitrile dans 25 60 mL de dioxanne sont ajoutés, sous atmosphère d'argon, 1,24 g d'acide 4-(terbutoxycarbonylamino)-phényl boronique. Une solution de 1,03 g de carbonate de sodium dans 15 mL d'eau est ajoutée puis 0,48 g de tétrakis triphénylphosphine palladium. Le mélange réactionnel est agité 3 heures à 90°C puis jeté dans 80 mL d'eau distillée. Après extraction à l'acétate d'éthyle puis lavage avec une solution saturée de chlorure de sodium, la phase organique est concentrée sous pression réduite pour donner 0,8 g de

30

2,3-difluoro-4-(4-terbutoxycarbonylamino-phényl)-benzonitrile, dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre IR (KBr) : 3345; 2981; 2247; 1719; 1595; 1532; 1470; 1409; 1325; 1239; 1158; 1057; 898; 825; 665 et 522 cm^{-1}

5 Spectre MS (ES^+) : $m/z=331$ [MH^+]

2,3-difluoro-4-trifluorométhylsulfonyloxy-benzonitrile

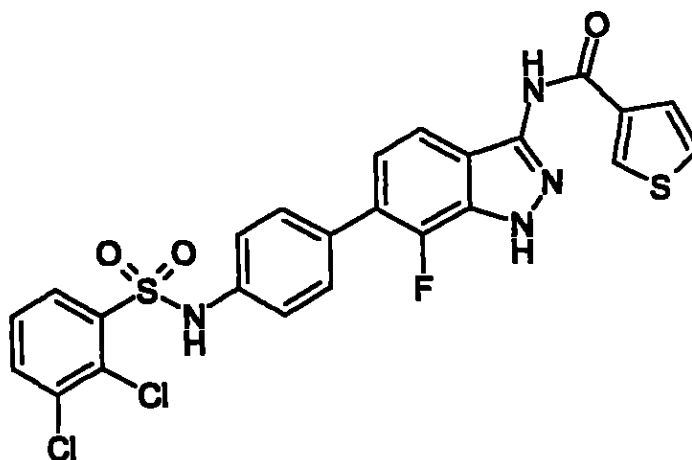
10 A une solution de 2 g de 2,3-difluoro-4-hydroxybenzonitrile dans 20 mL de diméthylformamide sont ajoutés 0,43 g d'hydru de sodium par petites quantités. Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, 4,84 g de N-phényltrifluorométhanesulfonimide sont ajoutés. Après 10 heures d'agitation à température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est jeté dans 100 mL d'eau distillée et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis est concentrée sous pression réduite pour donner 3,68 g d'une huile qui est purifiée par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μM), en éluant par un mélange de cyclohexane, acétate d'éthyle (92/8 en volumes), 0,52 g de 2,3-difluoro-4-trifluorométhylsulfonyloxy-benzonitrile sont obtenus, dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre IR (KBr) : 2245; 1497; 1442; 1232; 1138; 1035; 960; 834 et 603 cm^{-1}

20 Spectre MS (ES^+) : $m/z=288$ [MH^+]

Exemple 5

Acide 3-thiophène carboxylique {6-[4-(2,3-dichloro-benzenesulfonylamino)-7-fluorophényl]-1H-indazol-3-yl}-amide



Une solution de chlorhydrate de 6-(4-amino-phényl)-7-fluoro-3-[(thiophén-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazole dans 20 mL de pyridine est ajoutée à 0°C à une solution de 0,315 g de chlorure de 2,3-dichlorobenzènesulfonyle dans 6,5 mL de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à une température voisine de 20 °C, puis concentré sous pression réduite. Le résidu sec est dilué dans le dichlorométhane, lavé à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium puis concentré sous pression réduite. La meringue obtenue est purifiée par flash-chromatographie en éluant par un mélange dichlorométhane, méthanol, acétonitrile (98/2/2 en volumes) pour donner 0,2 g d'acide 3-thiophène carboxylique {6-[4-(2,3-dichlorobenzènesulfonylamino)-7-fluorophényl]-1H-indazol-3-yl}-amide dont les caractéristiques sont les suivantes:

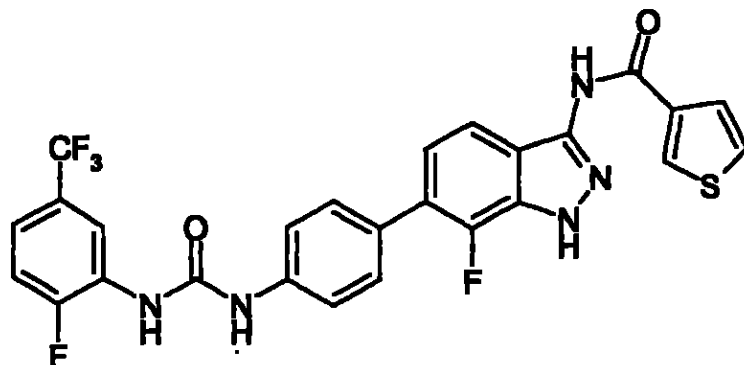
Spectre IR (KBr) : 3421; 1659; 1527; 1405; 1340; 1166; 1091; 913; 739; 705 & 598 cm⁻¹

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, δ en ppm) : 7,10 (dd, J = 6,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,21 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,51 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,53 à 7,82 (m, 2H) ; 7,67 (dd, J = 2,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 7,71 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 7,92 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,10 (dd, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,46 (dd, J = 1,5 et 2,5 Hz, 1H) ; 10,75 (s large, 1H) ; 11,0 (m étalé, 1H) ; 13,35 (s large, 1H) .

Spectre MS (EI) : m/z = 560 [M⁺]

Exemple 6

1-(4-{7-fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



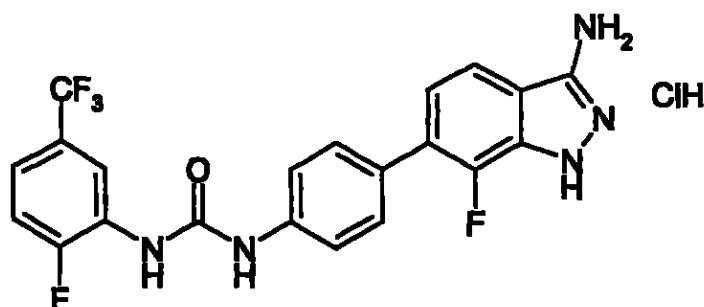
A une solution de 0,88 g de chlorhydrate de 6-(4-amino-phényl)-7-fluoro-1-[3-
 5 [(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazole dans 80 mL de tétrahydrofurane, sont ajoutés 0,46 g de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl-isocyanate et 0,636 mL de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane, acétonitrile, méthanol (98/2/2 en volumes), 0,51 g de 1-(4-{7-fluoro-3-
 10 [(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée sont obtenus, dont les caractéristiques sont les suivantes:

15 Spectre IR (KBr) : 3418; 1659; 1608; 1542; 1442; 1339; 1264; 1200; 1122; 741 et 614 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm) : 7,20 (dd, $J = 7,5$ et 9,0 Hz, 1H) ; 7,42 (m, 1H) ; 7,53 (dd, $J = 9,0$ et 10,5 Hz, 1H) ; de 7,60 à 7,72 (m, 6H) ; 7,74 (dd, $J = 1,0$ et 5,0 Hz, 1H) ; 8,49 (dd, $J = 1,0$ et 3,0 Hz, 1H) ;
 20 8,65 (dd, $J = 2,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 9,04 (m large, 1H) ; 9,44 (s large, 1H) ; 10,8 (s large, 1H) ; 13,4 (s très large, 1H).

Exemple 7

Chlorhydrate de 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-Indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



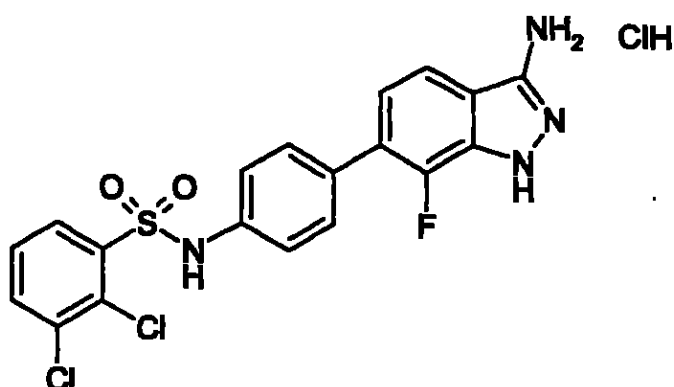
Le chlorhydrate de 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée est obtenu par hydrolyse à l'acide chlorhydrique à 37% (4,2 mL) dans l'éthanol au reflux pendant 24 heures de la 1-[4-(7-fluoro-3-[(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite pour donner un résidu qui est agité avec 15 mL d'acétonitrile. Après filtration et séchage sous vide, 0,38 g de chlorhydrate de 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée, dont les caractéristiques sont les suivantes, sont obtenus:

Spectre IR (KBr) : 3327; 3168; 1653; 1601; 1544; 1443; 1342; 1322; 1187; 1117; 1070; 809 et 615 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm) : 7,08 (dd, $J = 6,5$ et $8,0$ Hz, 1H) ; 7,42 (m, 1H) ; de 7,49 à 7,65 (m, 6H) ; 8,65 (dd, $J = 2,5$ et $7,0$ Hz, 1H) ; 8,99 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H) ; 9,40 (s, 1H) ; de 11,8 à 12,5 (m très étalé), 1H.

Exemple 8

Chlorhydrate de 1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-yl)-7-fluorophényl]-2,3-dichlorobenzènesulfonamide



Le chlorhydrate de 1-[4-(3-Amino-1H-Indazol-6-yl)-7-fluorophényl]-2,3-dichlorobenzènesulfonamide est obtenu par hydrolyse à l'acide chlorhydrique à 37% (1,36 mL) dans 11 mL d'éthanol au reflux pendant 16 heures de 0,15 g d'acide 3-thiophène carboxylique {6-[4-(2,3-dichloro-benzènesulfonylamino)-7-fluorophényl]-1H-Indazol-3-yl}-amide. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite pour donner un résidu qui est agité avec 5 mL d'acétonitrile. Après filtration, 90 mg de chlorhydrate de 1-[4-(3-Amino-1H-Indazol-6-yl)-7-fluorophényl]-2,3-dichlorobenzènesulfonamide sont obtenus, dont les caractéristiques sont les suivantes:

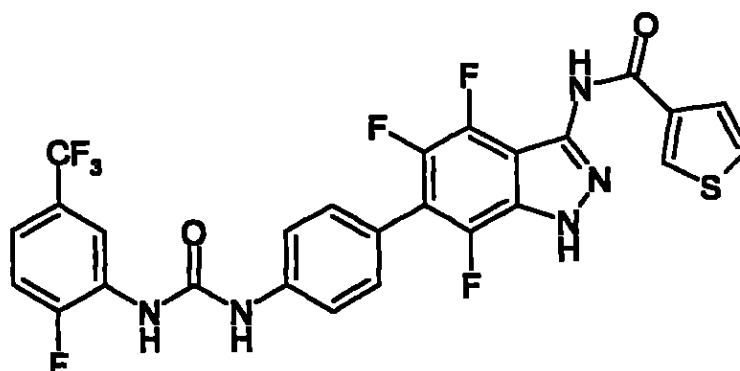
Spectre IR (KBr) : 3435; 1656; 1507; 1404; 1164; 1139; 912; 704 & 593 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm) : 7,00 (dd, $J = 6,5$ et 8,5 Hz, 1H) ; 7,22 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,50 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; de 7,54 à 7,62 (m, 2H) ; 7,94 (dd, $J = 1,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,10 (dd, $J = 1,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 11,0 (s large, 1H).

Spectre MS (EI) : $m/z = 450$ [M^{+}]

Exemple 9

1-[4-{4,5,7-Trifluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazol-6-yl}-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



A une solution de 0,175 g de chlorhydrate de 6-(4-amino-phényl)-4,5,7-trifluoro-1-[3-[(thiophen-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazole dans 10 mL de tétrahydrofurane, sont ajoutés 84,5 mg de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl-isocyanate et 58 μ L de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est agité dans 15 mL d'acétate d'éthyle puis filtré et essoré pour donner 29 mg de 1-(4-{4,5,7-trifluoro-3-[(thiophen-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre IR (KBr)

3288; 1686; 1635; 1535; 1440; 1319; 1126 & 992 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm) : 7,41 (m, 1H) ; de 7,48 à 7,57 (m, 3H) ; de 7,60 à 7,70 (m, 4H) ; 8,41 (s large, 1H) ; 8,63 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 9,01 (m large, 1H) ; 9,43 (s large, 1H) ; 10,6 (m étalé, 1H) ; de 13,6 à 14,0 (m très étalé, 1H)

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 594$ [MH^+]

Chlorhydrate de 6-(4-amino-phényl)-4,5,7-trifluoro-1-[3-[(thiophen-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazole

A une solution de 0,65 g de 6-(4-terbutoxy-carbonylamino-phényl)-1-[3-(thiophen-3-yl)-carbonylamino]-4,5,7-trifluoro-1H-indazole dans 10 mL de méthanol sont ajoutés 1,66 mL de dioxanne chlorhydrique 4N. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à une température voisine de 20°C, puis filtré et essoré pour donner 0,21 g de chlorhydrate de 6-(4-amino-

phényl)-1-[3-[(thiophen-3-yl)-carbonylamino]-4,5,7-trifluoro-1H-indazole, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES⁺) : m/z=389 [MH⁺]

5 6-(4-Terbutoxy-carbonylamino-phényl)-1-[3-(thiophen-3-yl)-carbonylamino]-4,5,7-trifluoro-1H-Indazole

A une solution de 0,5 g de 6-bromo-1-[3-[(thiophen-3-yl)carbonylamino]-4,5,7-trifluoro-1-H-Indazole dans 40 mL de dioxane sont ajoutés, 0,31 g d'acide 4-(terbutyloxycarbonylamino)-phényl boronique. Une solution de 0,42 g de carbonate de sodium dans 5 mL d'eau est ajoutée puis 0,184 g de tétrakis triphénylphosphine palladium. Le mélange réactionnel est agité 42 heures à 90 °C puis versé dans 40 mL d'eau distillée. Après extraction au dichlorométhane puis lavage avec une solution saturée de chlorure de sodium, la phase organique est concentrée sous pression réduite pour donner un solide qui est purifié par flash-chromatographie sur colonne d
10 silice (60 ; 35-70 µM), en éluant par un mélange cyclohexane, acétate d'éthyle (50/50 en volumes) pour donner 0,65 g de 6-(4-terbutoxy-carbonylamino-phényl)-1-[3-(thiophen-3-yl)-carbonylamino]-4,5,7-trifluoro-1H-indazole, dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre MS (ES⁺) : m/z=489 [MH⁺]

20 6-Bromo-1-[3-[(thiophen-3-yl)carbonylamino]- 4,5,7-trifluoro-1-H-indazole

Une solution de 1,8 g de 6-bromo-1-[(thiophen-3-yl)carbonyl]-3-[(thiophen-3-yl)carbonylamino]-4,5,7-trifluoroindazole dans 130 mL de dioxane est ajoutée à 1,1 g de carbonate de sodium en solution dans 45 mL d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé 4 heures à 90°C puis concentré sous pression réduite
25 pour donner un solide qui est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 µM), en éluant par un mélange cyclohexane, acétate d'éthyle (85/15 en volumes) pour donner 0,32 g de 6-bromo-1-[3-[(thiophen-3-yl)carbonylamino]- 4,5,7-trifluoro-1-H-indazole, dont les caractéristiques sont les suivantes:

30 Spectre MS (ES⁺) : m/z=377 [MH⁺]

6-Bromo-1-[(thiophen-3-yl)carbonyl]-3-[(thiophen-3-yl)carbonylamino]-4,5,7-trifluoroindazole

- A une solution de 3 g de 6-bromo-3-amino-4,5,7-1H-Indazole dans 60 mL de pyridine, sont ajoutés 3,3 g de chlorure de l'acide thiophène-3-carboxylique.
- 5 Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère d'argon pendant 16 heures à une température proche de 25°C, puis jeté dans 120 mL d'eau. La suspension est lavée avec 2 x 100 mL de dichlorométhane puis filtrée, essorée et séchée pour donner 1,85 g de 6-bromo-1-[(thiophen-3-yl)carbonyl]-3-[(thiophen-3-yl)carbonylamino]-4,5,7-trifluoroindazole dont les
- 10 caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES⁺) : m/z=487 [MH⁺]

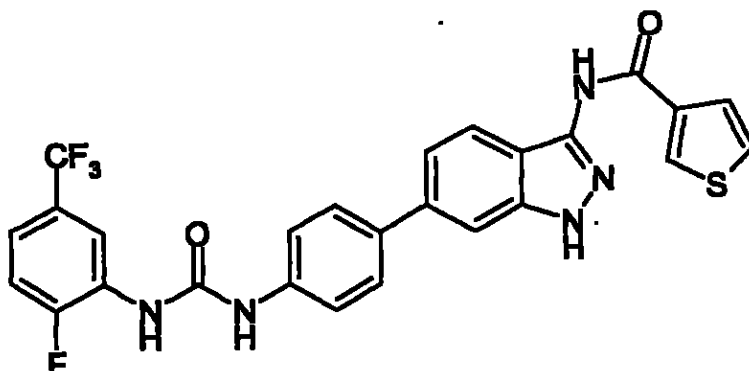
Le 6-Bromo-3-amino-4,5,7-1H-Indazole

- A une solution de 5 g de 4-bromo-2,3,5,6-tétrafluoro-benzonitrile dans 90 mL d'éthanol sont ajoutés 9,7 mL d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel
- 15 est agité pendant 17 heures au reflux puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est agité pendant 30 minutes dans 80 mL d'eau distillée. Le solide en suspension est filtré, lavé à l'eau et essoré puis trituré dans 200 mL d'éther éthylique et filtré pour donner, 1,03 g de 6-bromo-3-amino-4,5,7-1H-Indazole dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 20 Spectre MS (ES⁺) : m/z=267 [MH⁺]

Exemple 10

1-(4-{3-[(thiophen-3-yl)carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1, le 1-(4-{3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée est obtenu sous la forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes:

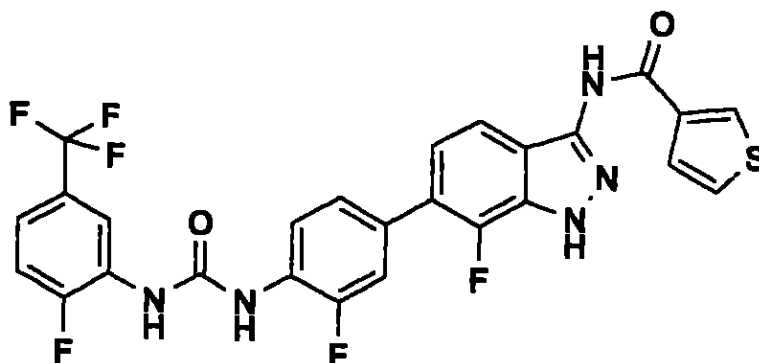
5 Spectre IR (KBr) : 3406; 1656; 1536; 1441; 1339; 1265; 1118 & 808 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm) : 7,39 (dd, $J = 1,5$ et 9,0 Hz, 1H) ; 7,41 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,51 (dd, $J = 8,5$ et 11,0 Hz, 1H) ; de 7,55 à 7,78 (m, 7H) ; 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 8,47 (dd, $J = 1,5$ et 3,0 Hz, 1H) ; 8,63 (dd, $J = 2,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,98 (m étalé, 1H) ; 9,35 (m
10 étalé, 1H) ; 10,7 (s large, 1H) ; 12,8 (m étalé, 1H) .

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 540$ [MH^+]

Exemple 11

1-(4-{7-fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazol-6-yl}-2-fluorophényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



15

A une solution de 0,610 g de chlorhydrate (7-fluoro-6-{3-fluoro-4-aminophényl}-1H-Indazol-3-yl)-thiophène-3-carboxamide dans 30 mL de tétrahydrofurane, sont ajoutés 0,3g de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl-isocyanate et 0,211 mL de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité
20 pendant 12 heures à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) on obtient après évaporation des solvants 0,287g d'une poudre jaune qui est recristallisée dans l'acétate d'éthyle. On obtient 0,154 g de 1-

(4-{7-fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-2-fluorophényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée sous la forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes:

5 Spectre RMN ^1H à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DPX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

7,21 (dd, $J = 6,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 7,41 (m, 1H) ; 7,50 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,59 (d large, $J = 12,0$ Hz, 1H) ; 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,69 (dd, $J = 2,5$ et $5,0$ Hz, 1H) ; 7,72 (dd, $J = 1,5$ et $5,0$ Hz, 1H) ; 8,32 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,48 (m large, 1H) ; 8,67 (dd, $J = 2,5$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 9,34 (m étalé, 1H) ; 9,46 (m étalé, 1H) ; 10,8 (m très étalé, 1H) ; 13,45 (m très étalé, 1H).

Spectre IR (KBr) : 3435; 1706; 1547; 1442; 1341; 1265; 1200; 1127 & 822 cm^{-1}

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 576$ [MH^+]

15 (7-fluoro-6-{3-fluoro-4-aminophényl}-1H-indazol-3-yl)-thiophene-3-carboxamide :

A une solution de 0.99 g de (7-fluoro-6-{3-fluoro-4-tert-butyloxycarbonylaminophényl}-1H-indazol-3-yl)-thiophene-3-carboxamide dans 30 mL de méthanol on ajoute à température ambiante 2.63 mL de solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Le mélange réactionnel est chauffé 4h à 40°C , puis concentré à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré dans l'éther isopropylique, filtré. Après séchage sous vide on obtient 0.99g (7-fluoro-6-{3-fluoro-4-aminophényl}-1H-indazol-3-yl)-thiophene-3-carboxamide sous la forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre MS (EI) : $m/z=370$ [M^+]

(7-fluoro-6-{3-fluoro-4-tert-butyloxycarbonylaminophényl}-1H-indazol-3-yl)-thiophene-3-carboxamide :

A une solution de 1.5 g de [4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-2-fluorophényl]-carbamate de tertio-butyle dans 34 mL de pyridine on ajoute à 15°C

- 0.61g de chlorure de thiophène-3-carbonyle. Le mélange réactionnel est agité 18h, puis versé sur de l'eau distillée, extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau distillée, puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentré à sec sous pression réduite. On obtient 1.58 g de (7-fluoro-6-{3-fluoro-4-tert-butyloxycarbonylaminophenyl}-1H-indazol-3-yl)-thiophène-3-carboxamide sous la forme d'un solide crème dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre MS (EI) : $m/z=470$ [M^+]

- 10 [4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-2-fluoro-phenyl]-carbamate de tertio-butyle :

- A une solution de 1.49 g de (4'-Cyano-3,2',3'-trifluoro-biphenyl-4-yl)-carbamate de tertio-butyle dans 40 mL d'éthanol on ajoute 2.14 g d'hydrate d'hydrazine, puis on chauffe au reflux pendant 18h. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite, repris par de l'eau distillée, le solide ainsi obtenu est filtré puis séché. On obtient 1.5 g de [4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-2-fluoro-phenyl]-carbamate de tertio-butyle sous la forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre MS (EI) : $m/z=360$ [M^+]

- 20 (4'-Cyano-3,2',3'-trifluoro-biphenyl-4-yl)-carbamate de tertio-butyle:

- A une solution de 3.75 g de trifluoro-méthanesulfonate de 4-cyano-2,3-difluoro-phényle dans 220 mL de dioxane on ajoute à température ambiante 5 g d'acide N-Boc 4-Amino-3-fluorophénylboronique, 3.87 g de carbonate de sodium en solution dans 56 mL d'eau distillée, puis 1.81 g de tétrakis triphénylphosphine palladium. Le mélange réactionnel est chauffé 3 h au reflux, puis versé après refroidissement sur de l'eau distillée. Ce mélange est extrait par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est décantée, lavée plusieurs fois à l'eau distillée, puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentré à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant cyclohexane / acétate d'éthyle 90/10 en volumes). Après évaporation à sec sous pression réduite des fractions contenant l'attendu, on

obtient 0.75 g de (4'-Cyano-3,2',3'-trifluoro-biphenyl-4-yl)-carbamate de tertio-butyle sous la forme d'un solide rose pâle dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre MS (EI) : $m/z=348$ [M^+]

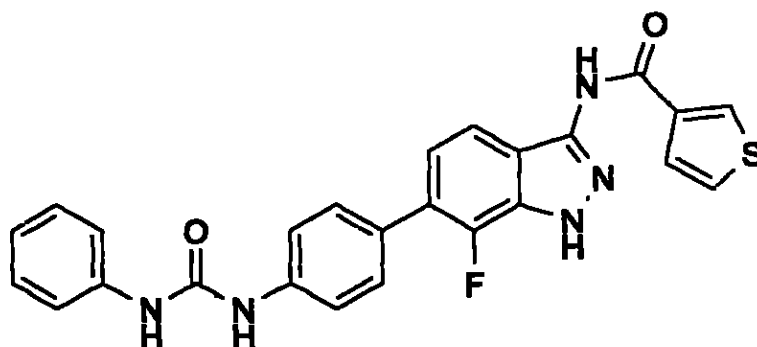
5 Trifluoro-méthanesulfonate de 4-cyano-2,3-difluoro-phényle:

A une solution de 5 g de 2,3-difluoro-4-hydroxybenzonitrile dans 60 mL de diméthylformamide on ajoute à température ambiante 1.05 g d'hydrure de sodium à 75%, puis 12.09 g de N-phényl trifluorométhane sulfonimide. Le mélange réactionnel est agité 18 h à température ambiante, puis versé sur de l'eau distillée. Ce mélange est extrait par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est décantée, lavée plusieurs fois à l'eau distillée, puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentré à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant cyclohexane / acétate d'éthyle 80/20 en volumes). Après évaporation à sec sous pression réduite des fractions contenant l'attendu, on obtient 3.34 g de Trifluoro-méthanesulfonate de 4-cyano-2,3-difluoro-phényle sous la forme d'une huile mobile dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre MS (EI) : $m/z=287$ [M^+]

20 Exemple 12

1-(4-(7-Fluoro-3-[(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl)-phényl)-3-phényl-urée



En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 6, on obtient la 1-(4-{7-fluoro-3-[(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-phényl-urée sous la forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes:

- 5 Spectre RMN ^1H à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DPX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

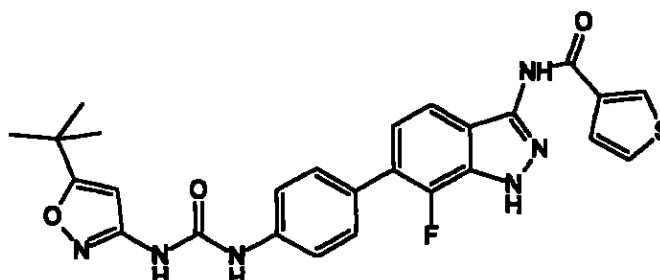
6,99 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,19 (dd, $J = 6,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 7,30 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,49 (d large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; de 7,52 à 7,65 (m, 5H) ; 7,69
10 (dd, $J = 3,0$ et $5,0$ Hz, 1H) ; 7,72 (d large, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 8,48 (m large, 1H) ; 8,83 (s large, 1H) ; 8,95 (s large, 1H) ; 10,8 (s large, 1H) ; 13,35 (s large, 1H) .

Spectre IR (KBr) : 3396; 1650; 1597; 1532; 1498; 1234; 742 & 693 cm^{-1}

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 472$ [MH^+]

15 Exemple 13

1-(4-{7-fluoro-3-[(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(5-tert-butyl-isoxazol-3-yl)-urée



- 20 En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 6, on obtient la 1-(4-{7-fluoro-3-[(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(5-tert-butyl-isoxazol-3-yl)-urée sous la forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre RMN ^1H à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DPX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

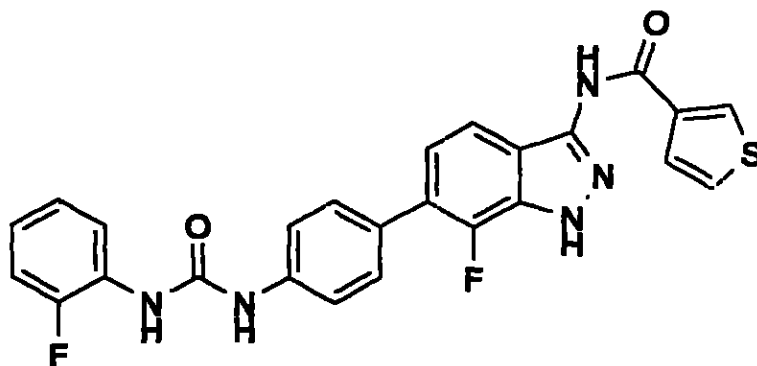
1,30 (s, 9H) ; 6,52 (s, 1H) ; 7,18 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,52 à 7,64 (m, 5H) ; 7,68 (dd, $J = 3,0$ et $5,0$ Hz, 1H) ; 7,72 (d large, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 8,48 (m large, 1H) ; 9,19 (m étalé, 1H) ; 9,72 (m étalé, 1H) ; 10,8 (s large, 1H) ; 13,35 (m étalé, 1H).

Spectre IR (KBr) : 3434; 1607; 1531; 1277; 803 & 741 cm^{-1}

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 519$ [MH^+]

10 Exemple 14

1-(4-[7-Fluoro-3-[(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl]-phényl)-3-(2-fluoro-phényl)-urée



En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 6, on obtient la 1-(4-[7-fluoro-3-[(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl]-phényl)-3-(2-fluoro-phényl)-urée sous la forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre RMN ^1H à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DPX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

7,02 (m, 1H) ; de 7,10 à 7,30 (m, 3H) ; de 7,52 à 7,65 (m, 5H) ; 7,68 (dd, $J = 3,0$ et $5,0$ Hz, 1H) ; 7,72 (d large, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 8,18 (dt, $J =$

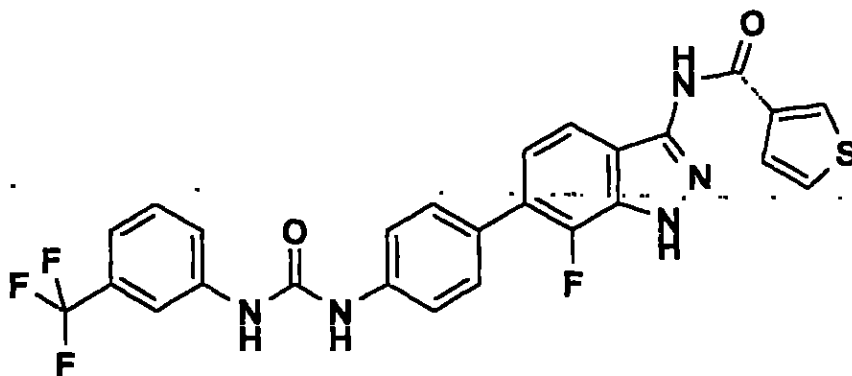
2,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 8,47 (m large, 1H) ; 8,65 (m large, 1H) ; 9,30 (s large, 1H) ; 10,8 (m étalé, 1H) ; 13,35 (m étalé, 1H) .

Spectre IR (KBr) : 3267; 1650; 1598; 1532; 1455; 1249; 1184 & 746 cm^{-1}

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 490$ [MH^+]

5 Exemple 15

1-(4-{7-Fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazol-6-yl}-phényl)-3-(5-trifluorométhyl-phényl)-urée



10 En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 6, on obtient la 1-(4-{7-fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazol-6-yl}-phényl)-3-(5-trifluorométhyl-phényl)-urée sous la forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes:

15 Spectre RMN ^1H à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DPX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

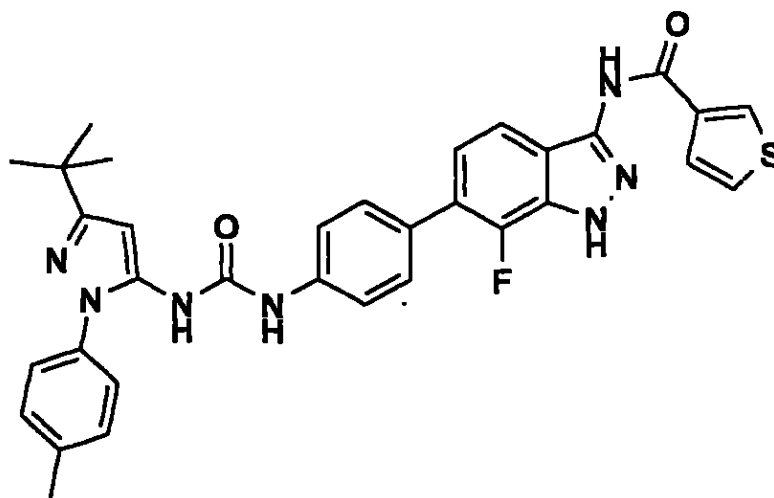
20 7,19 (dd, $J = 6,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 7,31 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,55 à 7,68 (m, 6H) ; 7,68 (dd, $J = 3,0$ et $5,0$ Hz, 1H) ; 7,72 (dd, $J = 1,5$ et $5,0$ Hz, 1H) ; 8,04 (s large, 1H) ; 8,48 (dd, $J = 1,5$ et $3,0$ Hz, 1H) ; 9,28 (s large, 1H) ; 9,42 (s large, 1H) ; 10,8 (s large, 1H) ; 13,35 (s large, 1H).

Spectre IR (KBr): 3334; 1691; 1644; 1534; 1341; 1114; 807 & 699 cm^{-1}

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 540$ [MH^+]

Exemple 16

1-(4-{7-Fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazol-6-yl}-phényl)-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-urée



- 5 En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 6, on obtient la 1-(4-{7-fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-Indazol-6-yl}-phényl)-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-urée sous la forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes:

Point de fusion : 196-197°C

- 10 Spectre RMN ^1H à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DPX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

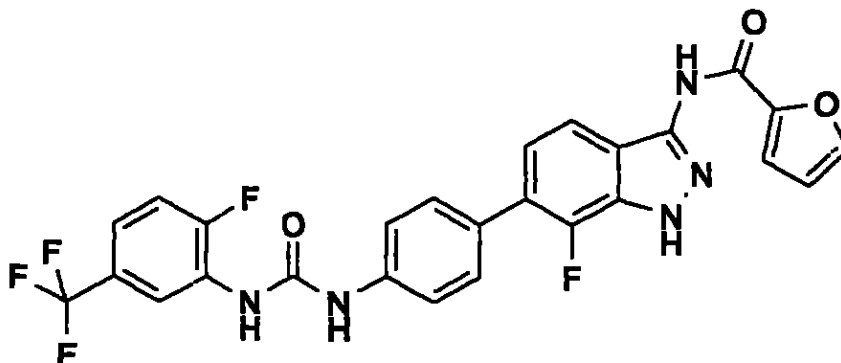
- 1,29 (s, 9H) ; 2,39 (s, 3H) ; 6,37 (s, 1H) ; 7,16 (m, 1H) ; 7,32 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,42 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,56 (s large, 4H) ; 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,68 (m large, 1H) ; 7,72 (dd, $J = 1,5$ et 5,0 Hz, 1H) ; 8,47 (m large, 1H) ; 8,67 (m étalé, 1H) ; 9,42 (m étalé, 1H) ; 10,75 (s large, 1H) ; 13,45 (m étalé, 1H).

Spectre IR (Kbr) : 3435; 1646; 1533; 1410; 1202; 823 & 741 cm^{-1}

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 608$ [MH^+]

- 20 **Exemple 17**

1-(4-{7-Fluoro-3-[(furan-2-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



A une solution de 223.7 mg de 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée (obtenue selon le mode opératoire décrit à l'exemple 7) dans 5 mL de pyridine on ajoute à température ambiante 65.3 mg de chlorure de 2-furoyle. Le mélange réactionnel est agité 48 h à température ambiante, puis versé sur de l'eau distillée. Ce mélange est extrait par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est décantée, lavée plusieurs fois à l'eau distillée, puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentré à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant cyclohexane / acétate d'éthyle 50/50 en volumes). Après évaporation à sec sous pression réduite des fractions contenant l'attendu, on obtient 72 mg d'un solide blanc qui est à nouveau purifié par LCMS. On obtient 22.7 mg de 1-(4-{7-fluoro-3-[(furan-2-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée sous la forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes:

Point de fusion : 152-153°C

Spectre RMN ¹H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d₆ (DMSO-d₆) référencé à 2,50 ppm :

6,72 (dd, J = 2,0 et 3,5 Hz, 1H) ; 7,19 (dd, J = 6,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; de 7,47 à 7,54 (m, 2H) ; de 7,58 à 7,65 (m, 5H) ; 7,98 (m large, 1H) ;

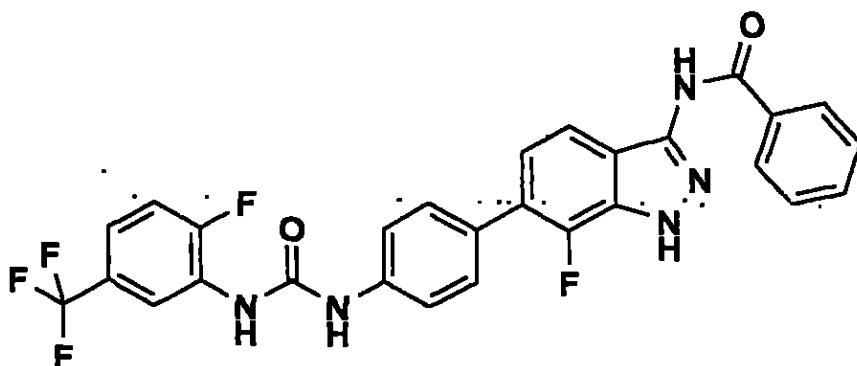
8,62 (dd, $J = 2,5$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 9,02 (d large, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 9,41 (s large, 1H) ; 10,85 (s large, 1H) ; 13,4 (s large, 1H) .

Spectre IR (KBr) : 3435; 1669; 1603; 1545; 1442; 1341; 1122; 711 & 614 cm^{-1}

Spectre MS (EI) : $m/z = 541$ [M^{+}]

5 Exemple 18

1-(4-{7-Fluoro-3-[phényl-carbonylamino]-1H-Indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



- 10 A une solution de 223.7 mg de 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-Indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée (obtenue selon le mode opératoire décrit à l'exemple 7) dans 5 mL de pyridine on ajoute à température ambiante 70 mg de chlorure de benzoyle. Le mélange réactionnel est agité 48 h à température ambiante, puis versé sur de l'eau distillée. Ce mélange est extrait par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est décantée, lavée plusieurs fois à l'eau distillée, puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentré à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant cyclohexane / acétate d'éthyle 50/50 en volumes). Après évaporation à sec sous pression réduite des fractions contenant l'attendu, on obtient 115 mg d'un solide gris beige qui est à nouveau purifié par LCMS. On obtient 46 mg de 1-(4-{7-fluoro-3-[phényl-carbonylamino]-1H-Indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée sous la forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes:
- 20

Point de fusion : 206-207°C

Spectre RMN ^1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

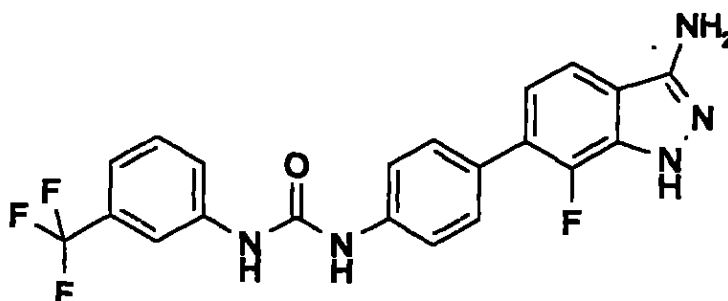
- 5 7,19 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; de 7,47 à 7,67 (m, 9H) ; 8,09 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,62 (dd, $J = 2,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; 9,19 (s large, 1H) ; 9,60 (s large, 1H) ; 10,9 (s large, 1H) ; 13,4 (m étalé, 1H).

Spectre IR (KBr) : 3419; 1669; 1599; 1552; 1443; 1342; 1190; 1118; 804; 760 & 614 cm^{-1}

- 10 Spectre MS (EI) : $m/z = 551$ [M^{+}]

Exemple 19

1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urée



- 15 A une solution de 150 mg de 6-(4-amino-phenyl)-7-fluoro-1H-indazol-3-ylamine dans 7 mL de tétrahydrofurane anhydre on ajoute à température ambiante 128.7 mg de 3-trifluorométhylphénylisocyanate. Le mélange réactionnel est agité 18 h à température ambiante, puis concentré à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par LCMS. On obtient 84 mg de
- 20 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-3-(3-trifluorométhyl-phenyl)-urée sous la forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre RMN ^1H à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

5,47 (s large, 2H) ; 6,98 (dd, $J = 6,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 7,30 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,47 à 7,69 (m, 7H) ; 8,04 (s large, 1H) ; 9,60 (m étalé, 1H) ; 9,78 (m étalé, 1H) ; 11,85 (s large, 1H).

Spectre IR (KBr): 3403; 1658; 1605; 1533; 1448; 1338; 1125; 798 & 698 cm^{-1}

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 430$ [MH^+]

6-(4-Amino-phenyl)-7-fluoro-1H-Indazol-3-ylamine :

- 10 A une suspension de 3 g [4-(3-amino-7-fluoro-1H-Indazol-6-yl)-phenyl]-carbamate de tertio-butyle dans 60 mL de dichlorométhane on ajoute à température ambiante 6 mL d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité 18 h à température ambiante, concentré à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle, la solution est
- 15 traitée par une solution aqueuse de soude 4N, puis décantée. La phase organique est ensuite lavée par de l'eau distillée, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. Le solide jaune obtenu (2.08g) est chromatographié sur colonne de silice (éluant acétate d'éthyle).
- 20 Après évaporation à sec sous pression réduite des fractions contenant l'attendu, on obtient 1.88 g de 6-(4-amino-phenyl)-7-fluoro-1H-Indazol-3-ylamine sous la forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre MS (EI) : $m/z=242$ [M^+]

- 25 [4-(3-amino-7-fluoro-1H-Indazol-6-yl)-phenyl]-carbamate de tertio-butyle

- Une suspension de 7.89 g de (4'-cyano-2',3'-difluoro-biphenyl-4-yl)-carbamate de tertio-butyle dans 50 mL d'isopropanol est chauffée à 50°C , puis on lui ajoute à cette température 5.8 mL d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 h à reflux, puis versé après refroidissement
- 30 sur 500 mL d'eau distillée. Le précipité blanc formé est filtré et séché sous vide à 50°C . On obtient 8.39 g de [4-(3-amino-7-fluoro-1H-Indazol-6-yl)-

phenyl]-carbamate de tertio-butyle sous la forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre MS (ES) : $m/z=343$ [MH^+]

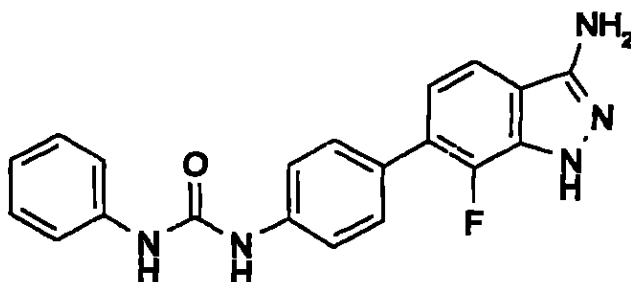
(4'-cyano-2',3'-difluoro-biphenyl-4-yl)-carbamate de tertio-butyle :

- 5 A une solution de 7 g de trifluoro-méthanesulfonate de 4-cyano-2,3-difluorophényle dans 400 mL de dioxane on ajoute à température ambiante 8.67 g d'acide N-Boc 4-Amino-3-fluorophénylboronique, 7.235 g de carbonate de sodium en solution dans 100 mL d'eau distillée, puis 3.38 g de tétrakis triphénylphosphine palladium. Le mélange réactionnel est chauffé 3 h à 90°C,
- 10 puis concentré à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est repris à l'acétate d'éthyle, cette phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau distillée, puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentré à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant cyclohexane / acétate d'éthyle 90/10 en volumes).
- 15 Après évaporation à sec sous pression réduite des fractions contenant l'attendu, on obtient 7.89 g de (4'-cyano-3,2',3'-trifluoro-biphenyl-4-yl)-carbamate de tertio-butyle sous la forme d'un solide blanc crème dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre MS (EI) : $m/z=330$ [M^+]

20 Exemple 20

1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-Indazol-6-yl)-phényl]-3-phényl-urée



- En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 19, on obtient la 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-Indazol-6-yl)-phényl]-3-phényl-urée sous la forme d'un
- 25 solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre RMN ^1H à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

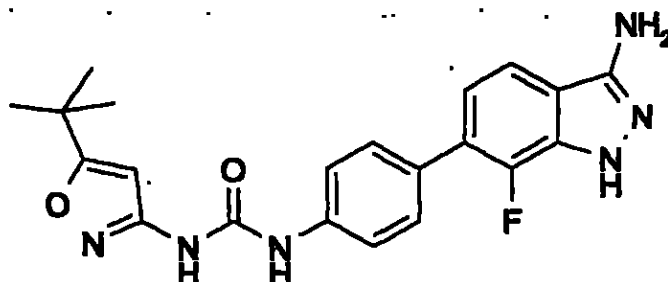
5 5,46 (s large, 2H) ; 6,98 (m, 2H) ; 7,29 (t large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; de 7,45 à 7,61 (m, 7H) ; 8,93 (m étalé, 1H) ; 9,03 (m étalé, 1H) ; 11,85 (s large, 1H) .

Spectre IR (KBr) : 3415; 1646; 1598; 1532; 1443; 1316; 1234; 752 & 693 cm^{-1}

Spectre MS (EI) : $m/z = 361$ [M^{+*}]

Exemple 21

10 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-3-(5-tert-butyl-isoxazol-3-yl)-urée



En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 19, on obtient la 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-3-(5-tert-butyl-isoxazol-3-yl)-urée sous la forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes:

15 Spectre RMN ^1H à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

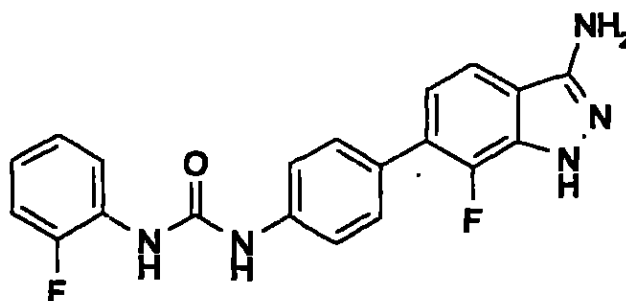
20 1,30 (s, 9H) ; 5,47 (s large, 2H) ; 6,52 (s, 1H) ; 6,98 (dd, $J = 6,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; de 7,50 à 7,61 (m, 5H) ; 9,22 (m étalé, 1H) ; 9,79 (m étalé, 1H) ; 11,85 (s large, 1H).

Spectre IR (KBr) : 3414; 1696; 1607; 1530; 1431; 1317; 1202; 912 & 800 cm^{-1}

Spectre MS (EI) : $m/z = 408$ [M^{+*}]

Exemple 22

1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-urée



En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 19, on obtient la 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-urée sous la
5 forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre RMN ^1H à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

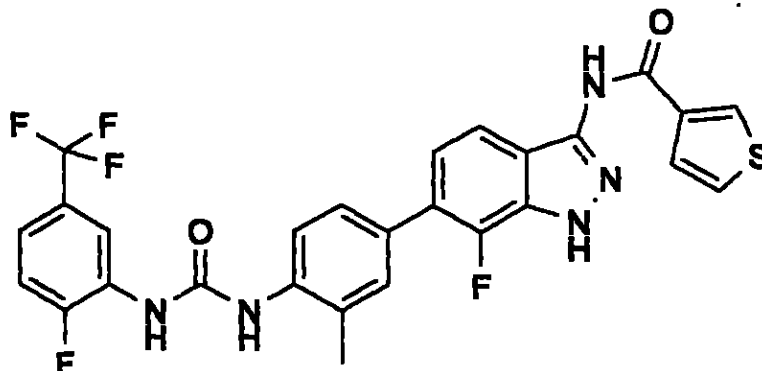
10 5,47 (s large, 2H) ; 6,98 (dd, $J = 6,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 7,03 (m, 1H) ; 7,15 (t large, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,24 (ddd, $J = 2,0 - 8,5$ et $12,0$ Hz, 1H) ; de 7,50 à 7,61 (m, 5H) ; 8,16 (dt, $J = 2,0$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 8,85 (m étalé, 1H) ; 9,27 (s large, 1H) ; 11,85 (s large, 1H)

Spectre IR (KBr) : 3347; 1655; 1603; 1533; 1457; 1251; 1193; 797 & 752 cm^{-1}

Spectre MS (EI) : $m/z = 379$ [M^{+*}]

15 **Exemple 23**

1-(4-{7-Fluoro-3-[(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-2-méthyl-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 11, on obtient la 1-(4-{7-fluoro-3-[(thiophen-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-2-méthyl-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée sous la forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes:

Point de fusion : 312-313°C.

Spectre RMN ^1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

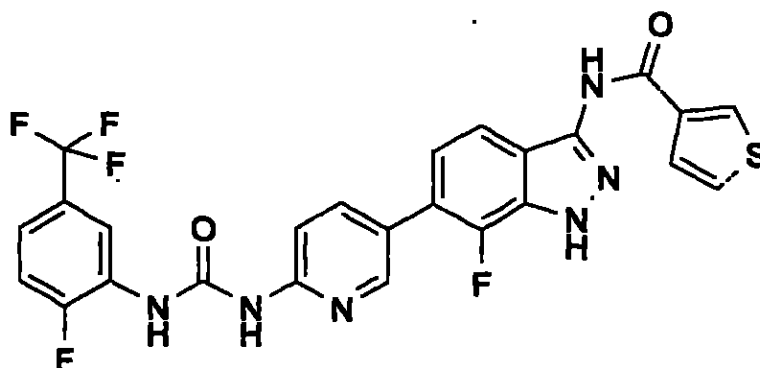
2,37 (s, 3H) ; 7,18 (dd, $J = 6,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ; de 7,43 à 7,54 (m, 3H) ; 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,68 (dd, $J = 3,0$ et $5,0$ Hz, 1H) ; 7,72 (dd, $J = 1,5$ et $5,0$ Hz, 1H) ; 8,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,47 (m large, 1H) ; 8,62 (s, 1H) ; 8,69 (dd, $J = 2,5$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 9,41 (s large, 1H) ; 10,8 (s large, 1H) ; 13,4 (m étalé, 1H).

Spectre IR (KBr) : 3301; 1660; 1542; 1442; 1339; 1263; 1126; 819; 742 & 619 cm^{-1}

Spectre MS (CI) : $m/z = 572$ [MH^+]

Exemple 24

1-(5-{7-Fluoro-3-[(thiophen-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-pyridin-2-yl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 11, on obtient la 1-(5-{7-fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-pyridin-2-yl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée sous la forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

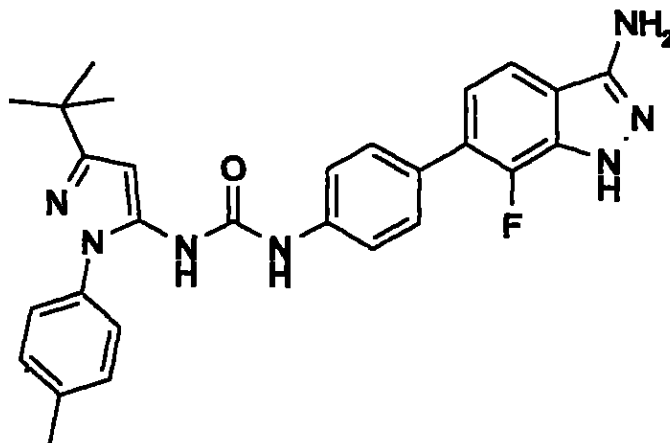
Spectre RMN ^1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

7,24 (dd, $J = 6,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,55 (dd, $J = 8,5$ et $11,0$ Hz, 1H) ; de 7,63 à 7,70 (m, 3H) ; 7,73 (dd, $J = 1,5$ et $5,0$ Hz, 1H) ; 8,11 (dm, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,47 (m, 1H) ; 8,58 (m, 1H) ; 8,69 (dd, $J = 2,5$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 10,1 (s, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; 11,6 (s large, 1H) ; 13,5 (m étalé, 1H).

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 559$ [MH^+]

Exemple 25

15 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-Indazol-6-yl)-phényl]-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-urée



En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 19, on obtient la 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-urée sous la forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes:

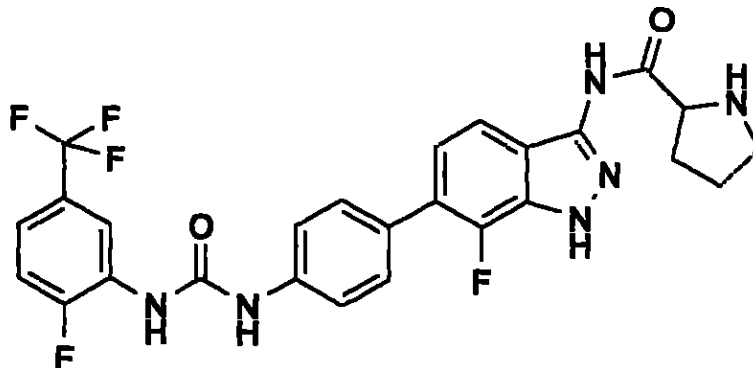
Spectre RMN ^1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm.:

1,29 (s, 9H) ; 2,38 (s, 3H) ; 5,48 (s large, 2H) ; 6,38 (s, 1H) ; 6,97 (m, 1H) ; 7,34 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,41 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; de 7,48 à 7,57 (m, 5H) ; 8,40 (s large, 1H) ; 9,17 (s large, 1H) ; 11,85 (m étalé, 1H) .

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 498$ [MH^+]

Exemple 26

1-(4-[7-Fluoro-3-[(L-pyrrolidin-2-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl]-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



A une solution de 0.23 g de 1-(4-{7-fluoro-3-[(N-Boc-L-pyrrolidin-2-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée dans 20 mL de dioxane on ajoute à température ambiante 1 mL de solution aqueuse 4N d'acide chlorhydrique. Le mélange réactionnel est agité
 5 3 h à 50°C, puis concentré à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est repris dans le dichlorométhane, le précipité est filtré. Le solide obtenu (96mg) est purifié par LCMS. On obtient 16 mg de 1-(4-{7-fluoro-3-[(L-pyrrolidin-2-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée sous la forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les
 10 suivantes:

Spectre IR (KBr) : 3271; 1703; 1625; 1538; 1442; 1341; 1257; 1198; 1117 & 807 cm^{-1}

Spectre MS (EI) : $m/z = 544$ [M^{+}]

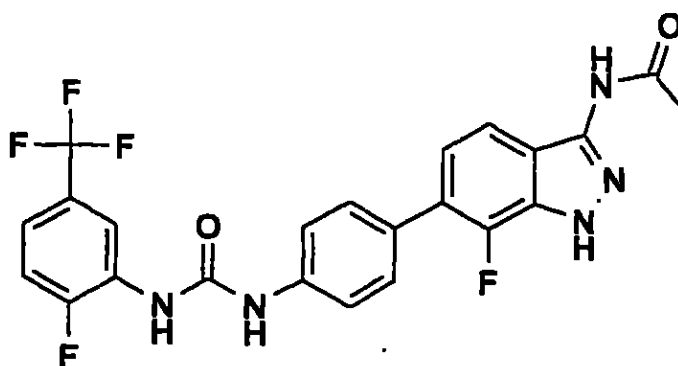
1-(4-{7-Fluoro-3-[(N-Boc-L-pyrrolidin-2-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée :

En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 17, on obtient la 1-(4-{7-fluoro-3-[(N-Boc-L-pyrrolidin-2-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée sous la forme d'un solide jaune vif dont les caractéristiques sont les suivantes:

20 Spectre MS (ES) : $m/z=645$ [MH^{+}]

Exemple 27

1-(4-{7-Fluoro-3-acétylamino-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



En opérant selon le mode opératoire décrit à l'exemple 17, on obtient la 1-(4-{7-fluoro-3-acétylamino-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée sous la forme d'un solide jaune vif dont les caractéristiques sont les suivantes:

- 5 Spectre RMN ^1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm :

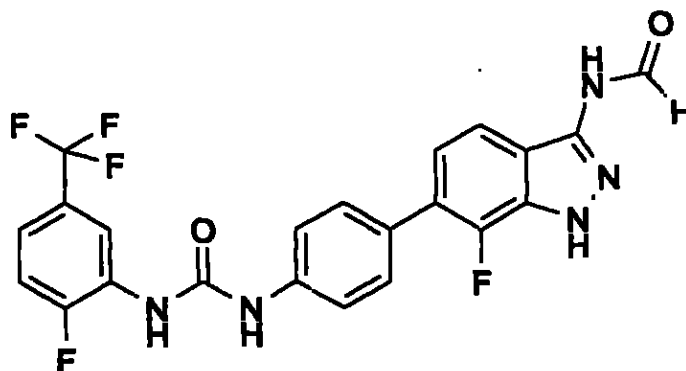
2,11 (s, 3H) ; 7,14 (m, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,50 (dd, $J = 8,5$ et $11,0$ Hz, 1H) ;
 10 de 7,55 à 7,64 (m, 4H) ; 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,62 (dd, $J = 2,5$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 9,11 (s large, 1H) ; 9,50 (s large, 1H) ; 10,5 (s large, 1H) ; 13,2 (s large, 1H).

Spectre IR (KBr) : 3422; 1710; 1670; 1604; 1550; 1442; 1341; 1125; 818 & 614 cm^{-1}

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 490$ [MH^+]

15 Exemple 28

1-(4-{7-Fluoro-3-formylamino-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



- 20 Une solution de 0.633 mL d'anhydride acétique et de 0.253 mL d'acide formique est chauffée à 50°C pendant 2h, puis on lui ajoute goutte à goutte une solution de 300 mg de 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée (obtenue selon le mode opératoire décrit à l'exemple 7) dans 7 mL de pyridine. Le mélange réactionnel est agité 24 h à température ambiante, puis versé sur de l'eau distillée. Ce mélange

est filtré, puis le solide obtenu (256 mg) est purifié par LCMS. On obtient 34 mg de 1-(4-[7-fluoro-3-formylamino-1H-indazol-6-yl]-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée sous la forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes:

- 5 Spectre RMN ^1H à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DPX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO-d_6) référencé à 2,50 ppm après addition d'une goutte d'acide acétique - d_4 (CD_3COOD) :

- 10 On observe un mélange 60%-40% des deux formes iminoalcool du produit attendu :

7,19 (m, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,51 (m, 1H) ; de 7,55 à 7,65 (m, 4H) ; 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,6H) ; 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,4H) ; 8,32 (s, 0,4H) ; 8,65 (dd, $J = 2,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,98 (s, 0,6H) .

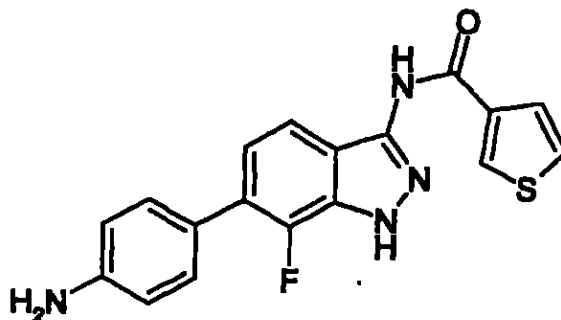
- 15 Spectre IR (KBR): 3372; 3308; 1680; 1604; 1551; 1443; 1341; 1263; 1118; 812 & 614 cm^{-1}

Spectre MS (EI) : $m/z = 475$ [M^{+*}]

Exemple 29

N-[6-(4-Amino-phényl)-7-fluoro-1H-indazol-3-yl]-thiophène-3-carboxamide

20



A une solution de 1,46 g de 6-(4-terbutoxy-carbonylamino-phényl)-1-[3-(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-7-fluoro-1H-indazole dans 20 mL de

5 dichloromethane sont ajoutés 10 mL d'acide trifluoroacétique et 1 mL d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C, puis est concentré sous pression réduite. Le résidu solide est repris par de l'acétate d'éthyle et lavé par une solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à obtention d'une phase aqueuse à pH 9, puis lavé par de l'eau. La phase organique est concentrée sous pression réduite pour donner 1,02 g de N-[6-(4-Amino-phényl)-7-fluoro-1H-indazol-3-yl]-thiophène-3-carboxamide, avec un rendement en poids de 91 %.

Les caractéristiques sont les suivantes:

10 Analyse LCMS : [M+H]⁺=353.2 ; temps rétention : 2.92 min

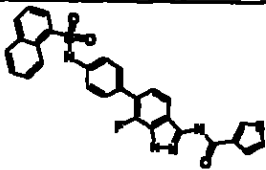
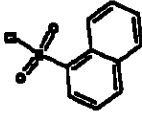
La synthèse du 6-(4-terbutoxy-carbonylamino-phényl)-1-[3-(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-7-fluoro-1H-indazole est décrite dans l'exemple n°4.

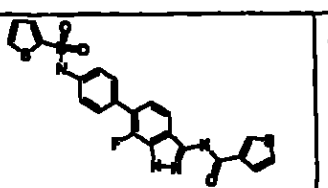
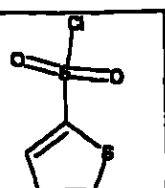
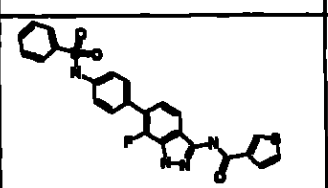
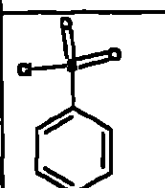
Exemples 30 à 39

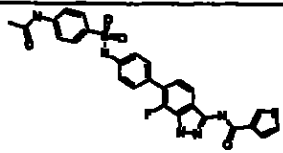
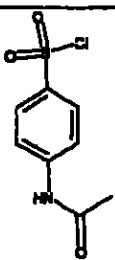
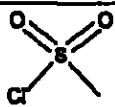
15 A une solution de 100 mg (0,284 mmol) de N-[6-(4-Amino-phényl)-7-fluoro-1H-indazol-3-yl]-thiophène-3-carboxamide dans 4,5 mL de pyridine sont ajoutés à 0°C des solutions de 0,284 mmol de chlorures de sulfonyles dans 1 mL de dichlorométhane. Les mélanges réactionnels sont agités pendant 72 heures à une température voisine de 20 °C, puis concentrés sous pression réduite. Les résidus secs sont repris dans du méthanol, et concentrés sous
20 pression réduite. Les résidus secs sont repris dans 1.5 mL d'un mélange méth²²²ol / acide acétique / diméthylsulfoxyde et purifiés par LC/MS préparative.

Les analyses RMN sont réalisées comme suit : Spectre RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements
25 chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) référencé à 2,50 ppm :

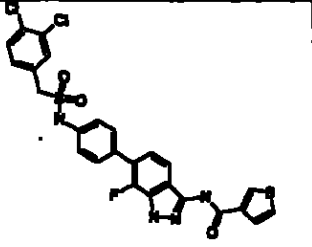
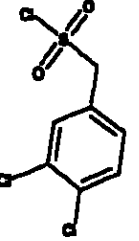
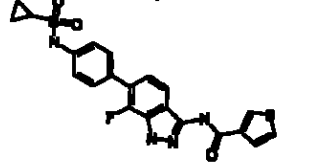
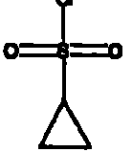
Les produits sont décrits dans le tableau suivant :

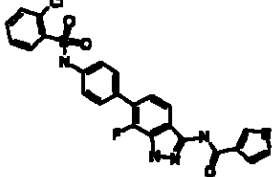
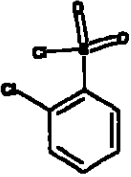
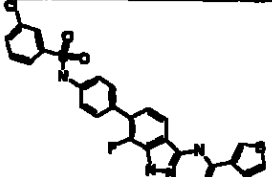
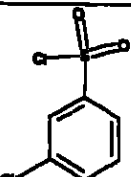
N° exemple	Structure	nom	précurseur Sulfonyl chloride	Quantité	Analyses
				Rendement	
30		Thiophene-3-carboxylic acid (7-fluoro-8-[4-(naphthalene-1-sulfonylamino)-phenyl]-1H-indazol-3-yl)-amide		99 mg	spectre IR : KBr 3404; 1659; 1530; 1338; 1181; 1134 & 789 cm ⁻¹ RMN : 7,03 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,17 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,45 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; de 7,83 à 7,71 (m, 4H) ; 7,78 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,08 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,24 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,30 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,45 (d large, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,76 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 10,75 (s, 1H) ; 10,9 (s large, 1H) ; 13,3 (s, 1H) .
				64 %	

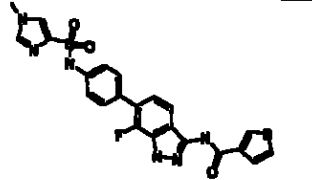
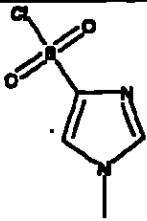
31		Thiophene-3-carboxylic acid (7-fluoro-6-[4-(thiophene-2-sulfonylamino)-phenyl]-1H-indazol-3-yl)-amide		113 mg 80 %	Spectre IR : KBr 3425; 1650; 1528; 1340; 1159; 729 & 583 cm⁻¹ RMN : De 7,10 à 7,18 (m, 2H) ; 7,28 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,57 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,69 à 7,84 (m, 2H) ; 7,87 (dd, J = 3,0 et 5,0 Hz, 1H) ; 7,71 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,83 (d large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,47 (d large, J = 2,5 Hz, 1H) ; 10,85 (s large, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; 13,4 (s, 1H) .
32		Thiophene-3-carboxylic acid [6-(4-benzenesulfonylamino-phenyl)-7-fluoro-1H-indazol-3-yl]-amide		121 mg 87 %	spectre IR : KBr 3380; 3174; 1852; 1541; 1529; 1341; 1159; 913; 687 & 580 cm⁻¹ RMN : 7,10 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,24 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,52 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; de 7,56 à 7,85 (m, 4H) ; 7,87 (dd, J = 3,0 et 5,0 Hz, 1H) ; 7,71 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,84 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,46 (d large, J = 2,5 Hz, 1H) ; 10,5 (s, 1H) ; 10,8 (s large, 1H) ; 13,35 (s large, 1H) .

33		Thiophene-3-carboxylic acid (8-[4-(4-acetylamino-benzenesulfonyl amino)-phenyl]-7-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amide		19 mg	LCMS : [M+H] ⁺ =550.2 temps rétention : 3.58 min
				12 %	
34		Thiophene-3-carboxylic acid [7-fluoro-6-(4-methanesulfonyl amino-phenyl)-1H-indazol-3-yl]-amide		82 mg	Spectre IR : KBr 3362; 1646; 1529; 1332; 1148; 971; 542 & 507 cm ⁻¹ RMN : 3,06 (s, 3H) ; 7,16 (dd, J = 7,0 et 6,5 Hz, 1H) ; 7,34 (d large, J = 6,0 Hz, 2H) ; 7,63 (d large, J = 6,0 Hz, 3H) ; 7,68 (dd, J = 3,0 et 5,0 Hz, 1H) ; 7,72 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,47 (d large, J = 2,5 Hz, 1H) ; 9,93 (s large, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; 13,4 (s large, 1H) .
				67 %	

41

35		Thiophene-3-carboxylic acid [6-[4-(3,4-dichloro-phenylmethanesulfonylamino)-phenyl]-7-fluoro-1H-indazol-3-yl]-amide		122 mg 76 %	spectre IR : KBr 3425; 1659; 1528; 1339; 1157; 913; 741 & 593 cm⁻¹ RMN : 4,63 (s, 2H) ; 7,17 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; de 7,27 à 7,33 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,31 (d large, J = 8,6 Hz, 2H) ; 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; de 7,59 à 7,69 (m, 4H) ; 7,68 (dd, J = 3,0 et 5,0 Hz, 1H) ; 7,73 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,48 (d large, J = 2,5 Hz, 1H) ; 10,1 (s, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; 13,4 (s large, 1H) .
36		Thiophene-3-carboxylic acid [6-[4-(cyclopropylsulfonyl)-phenyl]-7-fluoro-1H-indazol-3-yl]-amide		101 mg 78 %	spectre IR : KBr 3351; 3175; 1642; 1628; 1332; 1299; 1288; 1137; 911 & 702 cm⁻¹ RMN: De 0,83 à 1,03 (m, 4H) ; 2,71 (m, 1H) ; 7,17 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,38 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,59 à 7,64 (m, 3H) ; 7,68 (dd, J = 3,0 et 5,0 Hz, 1H) ; 7,72 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,48 (d large, J = 2,5 Hz, 1H) ; 9,91 (s, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; 13,4 (s, 1H) .

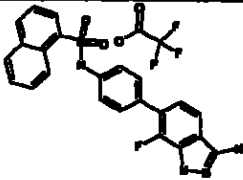
37		Thiophene-3-carboxylic acid (6-[4-(2-chloro-benzenesulfonyl-amino)-phenyl]-7-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amide		107 mg 71 %	spectra IR : KBr 3351; 1660; 1527; 1339; 1162; 1044; 813; 748 & 588 cm ⁻¹ RMN : 7,08 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H); 7,23 (d large, J = 8,0 Hz, 2H); 7,52 (d large, J = 9,0 Hz, 2H); de 7,53 à 7,80 (m, 2H); de 7,82 à 7,88 (m, 3H); 7,71 (d large, J = 5,0 Hz, 1H); 8,12 (d large, J = 8,0 Hz, 1H); 8,48 (d large, J = 2,5 Hz, 1H); 10,75 (s, 1H); 10,85 (s, 1H); 13,35 (s, 1H).
38		Thiophene-3-carboxylic acid (6-[4-(3-chloro-benzenesulfonyl-amino)-phenyl]-7-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amide		137 mg 82 %	spectra IR : KBr 3424; 1652; 1528; 1340; 1183; 914; 879 & 594 cm ⁻¹ RMN : 7,11 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H); 7,24 (d large, J = 8,0 Hz, 2H); 7,58 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,58 à 7,85 (m, 2H); 7,87 (dd, J = 3,0 et 5,0 Hz, 1H); 7,71 (d large, J = 5,0 Hz, 1H); 7,74 (d large, J = 8,0 Hz, 1H); 7,78 (d large, J = 8,0 Hz, 1H); 7,83 (t, J = 1,5 Hz, 1H); 8,47 (d large, J = 2,5 Hz, 1H); 10,8 (s, 1H); 10,8 (s, 1H); 13,4 (s large, 1H).

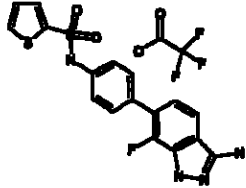
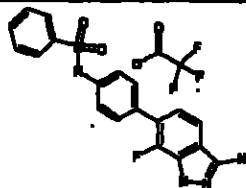
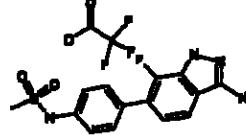
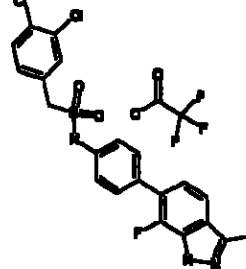
39		Thiophene-3-carboxylic acid (7-fluoro-6-{4-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonylamino)-phenyl}-1H-indazol-3-yl)-amide		84 mg	Spectre IR : KBr 3420; 1657; 1528; 1341; 1158; 1120; 913; 895; 824 & 548 cm ⁻¹ RMN: 3,67 (s, 3H); 7,11 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) 7,28 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) 7,51 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,67 (dd, J = 3,0 et 5,0 Hz, 1H) 7,71 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) 7,78 (s large, 1H); 7,88 (s large, 1H); 8,47 (d large, J = 2,5 Hz, 1H) 10,4 (s, 1H); 10,8 (s, 1H); 13,35 (s large, 1H)
				67 %	

Exemples 40 à 48 :

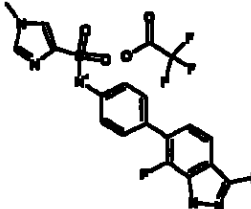
Dans des tubes pour micro-onde Emrys Optimizer, des solutions de chacun des exemples 30 à 39 dans 1.78 mL de méthanol et 0.22 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 37 % sont mises en réactions sous agitation au four micro-ondes 30 minutes à 120°C. Les solutions sont concentrées sous pression réduite, reprises dans 1 mL de diméthylsulfoxyde et purifiées par LC/MS préparative. Les analyses RMN sont réalisées comme suit : Spectre RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) référencé à 2,50 ppm :

Les produits sont décrits dans le tableau suivant :

N° exemple	Structure	nom	précurseur	Quantité	Analyses
			Quantité	Rende- ment	
40		Naphthalene-1-sulfonic acid [4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Exemple 30	27 mg	spectre IR : KBr 3414; 1659; 1202; 1160; 1133; 912; 803; 770 & 688 cm ⁻¹ RMN : 6,67 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,14 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,40 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; de 7,63 à 7,71 (m, 2H) ; 7,75 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,06 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,24 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,28 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,75 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 10,9 (s, 1H) ; de 11,7 à 12,2 (m très étalé, 1H) .
			38 mg	71%	

41		Thiophene-2-sulfonic acid [4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Exemple 31	28 mg	spectre IR : KBr 3440; 3365; 3381; 1658; 1527; 1333; 1205; 1154; 1018; 800; 728 & 588 cm ⁻¹ RMN : 6,97 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H); 7,14 (dd, J = 4,0 et 5,0 Hz, 1H); 7,28 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,82 (dd, J = 1,5 et 4,0 Hz, 1H); 7,92 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H); 10,8 (s, 1H); de 11,8 à 12,2 (m très étalé, 1H).
			40 mg	74 %	
42		N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-benzenesulfonamide; compound with trifluoro-acetic acid	Exemple 32	13 mg	spectre IR : KBr 3382; 1659; 1202; 1158; 1090 & 890 cm ⁻¹ RMN : 6,92 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H); 7,21 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,47 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,85 à 7,88 (m, 3H); 7,83 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 10,5 (s, 1H); de 11,8 à 12,1 (m étalé, 1H).
			30 mg	37 %	
43		N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-methanesulfonamide; compound with trifluoro-acetic acid	Exemple 34	21 mg	spectre IR : KBr 3382; 1659; 1338; 1200; 1154; 981; 811; 727 & 615 cm ⁻¹ RMN : 3,05 (s, 3H); 7,02 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H); 7,32 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,58 (d large, J = 8,5 Hz, 3H); 8,80 (s, 1H); de 11,7 à 12,5 (m très étalé, 1H).
			33 mg	68 %	
44		N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-C-(3,4-dichloro-phenyl)-methanesulfonamide; compound with trifluoro-acetic acid	Exemple 35	29 mg	spectre IR : KBr 3358; 3192; 1678; 1611; 1471; 1339; 1205; 1140; 948; 808; 728 & 600 cm ⁻¹ RMN : 4,82 (s, 2H); 7,01 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H); 7,29 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,53 à 7,59 (m, 5H); 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 10,05 (s, 1H); de 11,7 à 12,2 (m étalé, 1H).
			42 mg	72 %	

45		Cyclopropanesulfonic acid [4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Exemple 36 55 mg	30 mg 93 %	Spectre IR : KBr 3398; 1660; 1200; 1148; 913; 809 & 724 cm ⁻¹ RMN : De 0,95 à 1,00 (m, 4H) ; 2,89 (m, 1H) ; 7,02 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,35 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,54 à 7,60 (m, 3H) ; 8,88 (s, 1H) ; de 11,8 à 12,3 (m très étalé, 1H) .
46		N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-2-chlorobenzenesulfonamide; compound with trifluoro-acetic acid	Exemple 37 42 mg	25 mg 87 %	spectre IR : KBr 3414; 3254; 1657; 1532; 1344; 1180; 1163; 1044; 759 & 587 cm ⁻¹ RMN : 6,82 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,20 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,47 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,55 (m, 1H) ; de 7,82 à 7,88 (m, 2H) ; 8,11 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; de 11,7 à 12,2 (m très étalé, 1H) .
47		N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-3-chlorobenzenesulfonamide; compound with trifluoro-acetic acid	Exemple 38	15 mg	spectre IR : KBr 3378; 1672; 1528; 1337; 1202; 1163; 912; 800; 678; 585 & 577 cm ⁻¹ RMN : 6,94 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,2 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,51 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,72 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,78 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,81 (s large, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; de 11,8 à 12,4 (m très étalé, 1H) .

48		1-Methyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid [4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Example 39	25 mg	spectre IR : KBr 3397; 3132; 1668; 1337; 1200; 1157; 1118; 810; 725 & 624 cm ⁻¹ RMN : 3,66 (s, 3H); 6,96 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H); 7,28 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,47 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,78 (d, J = 1 Hz, 1H); 7,88 (d, J = 1 Hz, 1H); 10,4 (s, 1H); de 11,55 à 12,7 (m très étalé, 1H).
----	---	--	------------	-------	--

Détermination de l'activité des composés -- Protocoles expérimentaux

1. KDR

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

10 Le domaine cytoplasmique de l'enzyme KDR humaine a été cloné sous forme de fusion GST dans le vecteur d'expression baculovirus pFastBac. La protéine a été exprimée dans les cellules SF21 et purifiée à environ 80 % d'homogénéité.

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

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

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

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

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

2. Tie2

La séquence codante de Tie2 humain correspondant aux acides aminés du domaine intracellulaire 776-1124 a été générée par PCR en utilisant le cDNA isolé de placenta humain comme modèle. Cette séquence a été introduite dans un vecteur d'expression *baculovirus* pFastBacGT sous forme de protéine de fusion GST.

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

L'activité kinase de Tie2 est mesurée dans un tampon MOPS 20mM pH 7.2, contenant 10 mM MgCl_2 , 10 mM MnCl_2 , 1 mM DTT, 10 mM de glycérophosphate. Dans une plaque 96 puits FlashPlate maintenue sur glace, on dépose un mélange réactionnel composé de 70 μl de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme GST-Tie2 par puits. Ensuite 10 μl de la molécule à tester diluée dans du DMSO à une concentration de 10 % maximum sont ajoutés. Pour une concentration donnée, chaque mesure est effectuée en quatre exemplaires. La réaction est initiée en ajoutant 20 μl de solution contenant 2 μg de GST-PLC, 2 μM d'ATP froid et 1 μCi d' ^{33}P [ATP]. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 μl) d'EDTA à 200 mM. Après élimination du tampon d'incubation, les

45

puits sont lavés trois fois avec 300 µl de PBS. La radioactivité est mesurée sur un MicroBeta1450 Wallac.

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

3. Aurora1 et Aurora2

L'effet inhibiteur de composés vis-à-vis des kinases Aurora1 et Aurora2 est déterminé par un test enzymatique utilisant une détection de radioactivité.

10 L'activité kinase de Aurora 1 et Aurora 2 est évaluée par la phosphorylation du substrat Numa-histidine en présence d'ATP radiomarqué ($[^{33}\text{P}]\text{ATP}$) en utilisant des plaques 96 puits Flashplate où le nickel-chelate est fixé à la surface de la microplaque. La quantité de phosphate ^{33}P incorporé au substrat NuMA est proportionnelle à l'activité de l'enzyme Aurora1 ou Aurora2.

15 Protéines :

Les protéines sont produites dans le laboratoire de production de protéines du groupe Sanofi-Aventis.

Aurora 1 : complexe recombinant Aurora-B/INCENP-C3, purifié à environ 50% dont l'extrémité N-terminale de Aurora-B a été marquée à l'histidine.

20 Aurora 2 : protéine recombinante entière comprenant une queue histidine en N-terminal, a été exprimée dans E.coli et purifiée à plus de 82 %.

25 NuMA (protéine Nucléaire qui s'associe avec l'appareil mitotique) : fragment de 424 acides amines, exprimé dans E.coli dont l'extrémité N-terminale a été marquée à l'histidine et utilisé comme substrat pour les deux enzymes Aurora.

Protocole :

Les microplaques utilisées sont des plaques Flash-Plate, 96 puits, nickel chélate (Perkin Elmer, modèle SMP107).

Les produits à évaluer sont incubés dans un volume réactionnel de 100 µL par puits, en présence de 10 nM de Aurora 1 ou Aurora 2, 500 nM de substrat NuMA dans un tampon composé de 50 mM de Tris/HCl (pH 7.5), 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂ (Aurora-B) ou 10 mM MgCl₂ (Aurora-A) et 1 mM de DTT, à 37°C.

Dans chaque puits, 80 µL du tampon d'incubation enzyme/substrat sont distribués puis 10 µL du produit à évaluer, en concentrations variables. La réaction est initiée par addition de 1µM d'ATP final contenant 0.2 µCi de [³³P]ATP (10 µL). Après 30 minutes d'incubation, la réaction est arrêtée par simple élimination du tampon réactionnel et chaque puits est lavé deux fois avec 300 µl du tampon Tris/HCl. La radioactivité est alors mesurée dans chaque puits à l'aide d'un appareil à scintillation, modèle Packard, Top count.

L'activité enzymatique contrôle d'Aurora est exprimée par le nombre de coup par minute obtenu en 30 minutes après déduction du bruit de fond (mélange réactionnel ne contenant pas l'enzyme). L'évaluation des divers produits testés est exprimée en pourcentage d'inhibition de l'activité Aurora par rapport au contrôle.

4. CDK4/cycline D1

Purification du complexe CDK4-HA/Cycline D1-(His)₆ par IMAC (Immobilized Metal Affinity Chromatography) :

Deux baculovirus recombinants portant les séquences humaines codant respectivement pour CDK4-HA (fusion C terminale avec le tag Hémagglutinine) et pour la Cycline D1-(His)₆ sont utilisés pour co-infecter des cellules d'insecte Sf9. Soixante heures après le début de la co-infection, les cellules sont récoltées par centrifugation, puis congelées à -20°C jusqu'à leur utilisation. Après décongélation dans le tampon A (HEPES 200 mM pH 7.0, NaCl 50 mM, MgCl₂ 2 mM, imidazole 25 mM, TCEP 1 mM, glycérol 10 % (p/v), NaF 1 mM, Na₃VO₄ 1 mM), agitation 1h à 4°C, et centrifugation, le complexe présent dans le surnageant de lyse est purifié par chromatographie d'affinité sur Nickel (IMAC) et conservé à -80°C.

Essai Flashplate CDK4/CyclineD1 en format 96 puits.

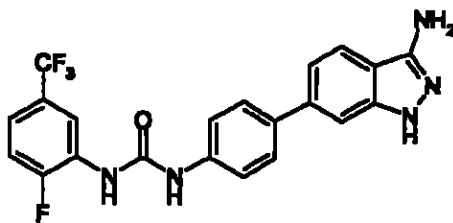
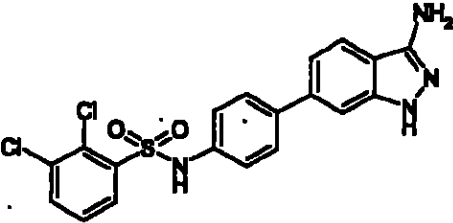
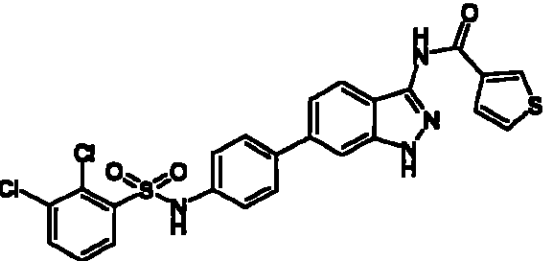
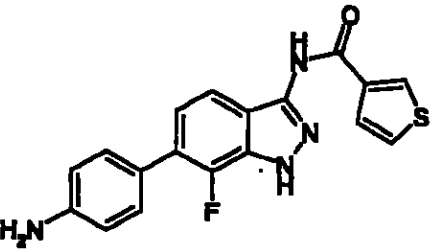
Un essai en plaque "Flashplate" (plaque à scintillation) de 96 puits recouverts de streptavidine est utilisé pour évaluer l'inhibition du complexe kinase CDK4/cycline D1 par les produits de l'invention. Pour réaliser cet essai, le substrat peptidique biotinylé, fragment de la protéine pRb, (Biotinyl-
 5 RPPTLSPIPHIPRSPYKFPSSPLR-amide) est solubilisé à la concentration de 2 mM dans du tampon kinase (HEPES/NaOH 50 mM, NaCl 1 mM, MgCl₂ 5 mM, PH=7,5) afin de constituer une solution stock conservée à -20°C sous forme d'alliquotes de 110 µl. Le jour de l'expérience, un aliquote de cette solution est décongelé et dilué dans du tampon kinase contenant 1 mM de
 10 dithiothréitol, ajouté extemporanément, de manière à obtenir une concentration finale de peptide de 2.571 µM. Soixante-dix µl de cette solution sont déposés dans chaque puits de la plaque Flashplate afin d'obtenir une concentration finale en substrat de 1.8 µM lors de la réaction enzymatique conduite dans un volume final de 100 µl (cf. ci-après). Des dilutions
 15 intermédiaires d'inhibiteurs (produits de l'invention) à différentes concentrations sont préparées dans le DMSO à partir de solutions stock à 10 mM dans des tubes séparés. On réalise ainsi des dilutions à 1000 µM, 333,3 µM, 111,1 µM, 37,03 µM, 12,35 µM, 4,11 µM et 1,37 µM. Un µl de chacune de ces solutions (ou 1 µl de DMSO pour les contrôles) est ensuite transféré
 20 dans les puits de la plaque de test. Dans chaque puits, sont ensuite ajoutés 19 µl d'une solution d'un mélange d'adénosinetriphosphate (ATP) et d'ATP³³P dans le tampon kinase à la concentration de 5,26 µM d'ATP total et de 78.9 µCi/ml de ³³P. La réaction enzymatique est déclenchée par l'addition de 10 µl par puits d'une solution de complexe CDK4/Cycline D1 à
 25 250 nM dans le tampon kinase contenant 1 mM de dithiothréitol (ou 10 µl de tampon kinase contenant 1 mM de dithiothréitol pour les blancs réactionnels). A l'issue des différentes additions le volume final dans chaque puits est de 100 µl, la concentration finale de substrat est de 1.8 µM, les concentrations finales en inhibiteurs sont de 10 µM, 3,33 µM, 1,11 µM, 0,37 µM, 0,123 µM,
 30 0,041 µM et 0,014 µM (selon la concentration de la dilution intermédiaire), la concentration finale en ATP est de 1 µM, la quantité finale de ³³P est de 1.5µCi/puits, la concentration finale de complexe CDK4/Cycline D1 est de 25 nM.

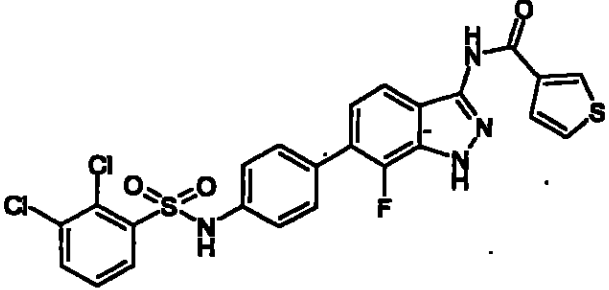
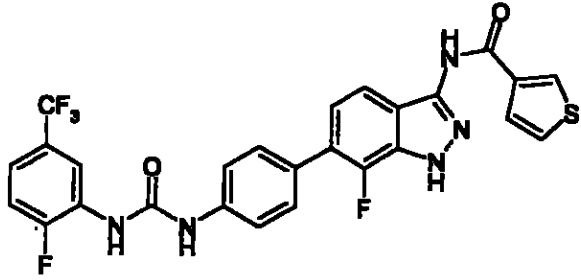
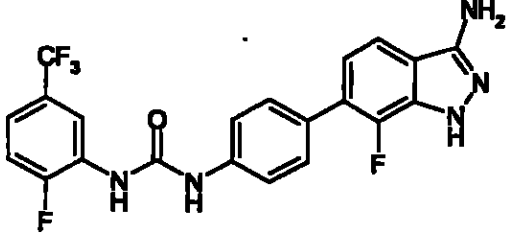
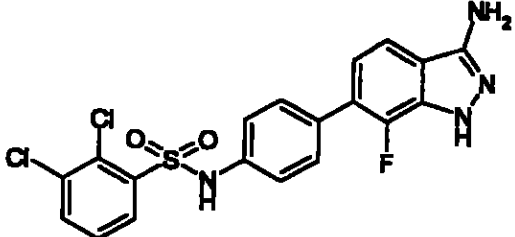
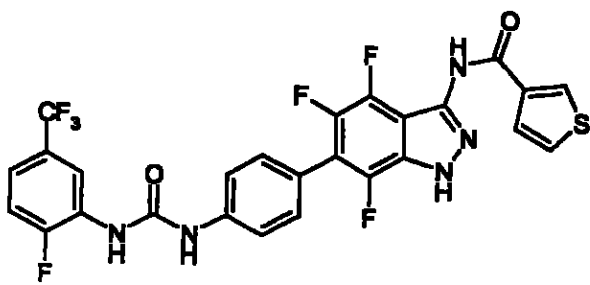
Après l'additions de tous les réactifs, la plaque de test incubée à 30°C sous
 35 agitation orbitale à 650 rpm. Après l'incubation, la plaque est lavée trois fois par 300 µl par puits de tampon PBS (Phosphate Buffered Saline, pH=7.4

sans calcium ni magnésium, référence 10010-015, Gibco BRL). L'incorporation de ^{33}P au peptide substrat est mesurée par comptage par scintillation avec un appareil Packard Topcount.NXT. L'activité inhibitrice des produits de l'invention est évaluée par détermination de la concentration d'inhibiteur provoquant une diminution de 50 % de l'activité enzymatique (IC50).

Résultats : Tableau 1 :

27

Structure	Example	IC 50 (nM)			
		KDR	TIE2	Aurora2	CDK4
	1	33	1785	113	nd
	2	1000 0	15	200	132
	3	864	4	133	145
	4	164	799	465	nd

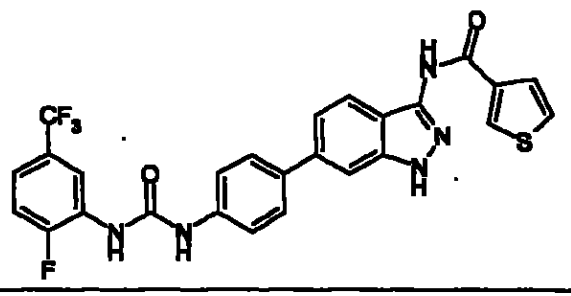
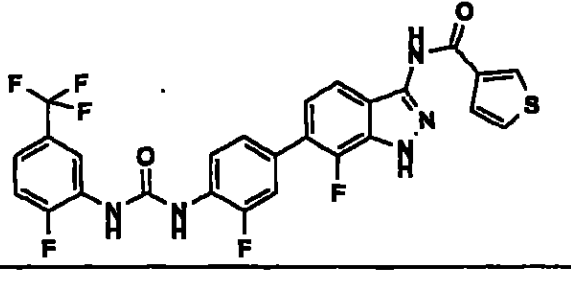
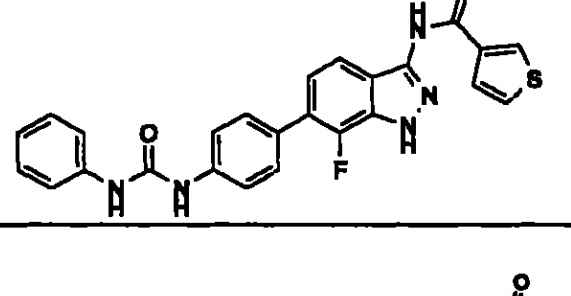
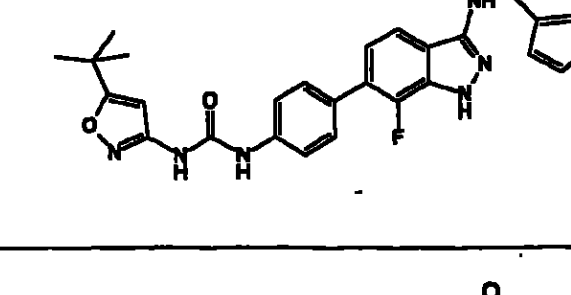
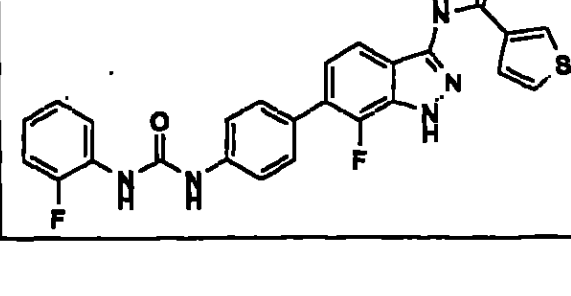
	5	1873	2	37	55
	6	8	9	36	nd
	7	122	51	172	nd
	8	6585	10	87	117
	9	693	46	1751	nd

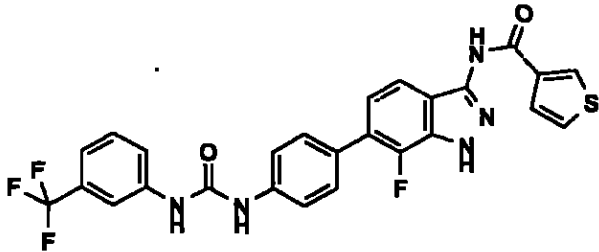
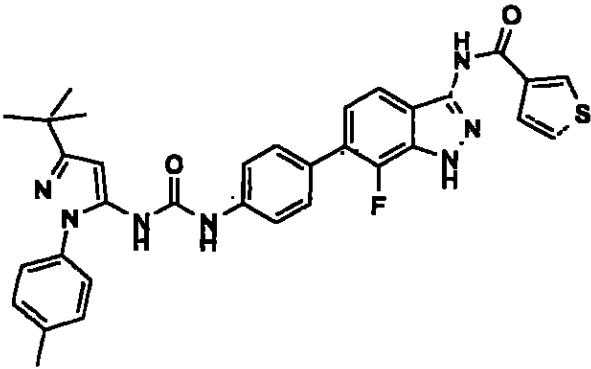
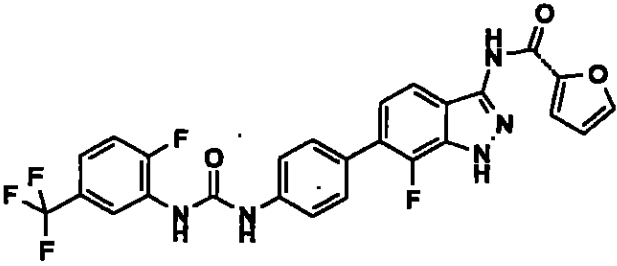
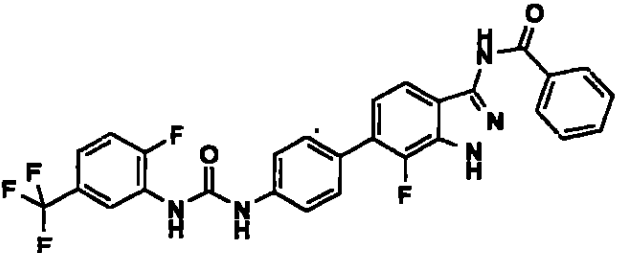
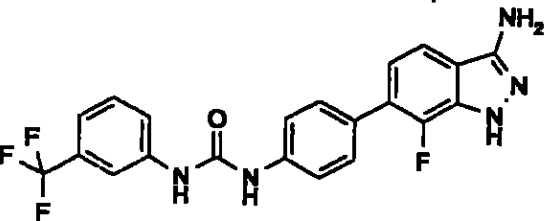
48

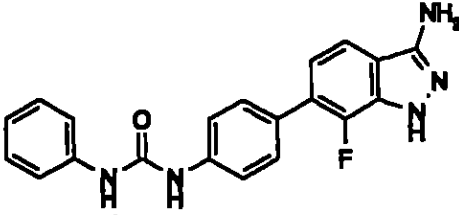
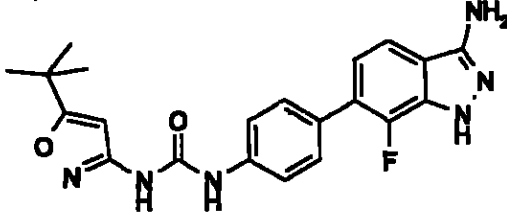
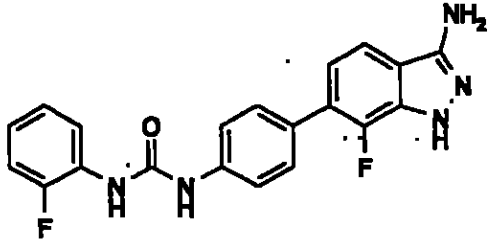
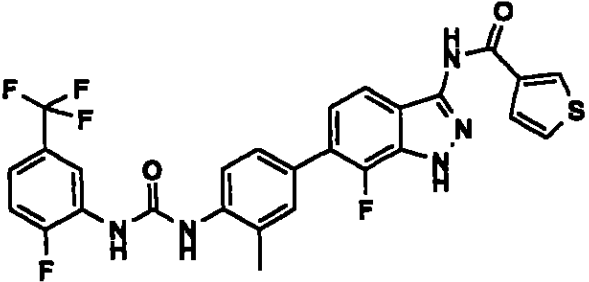
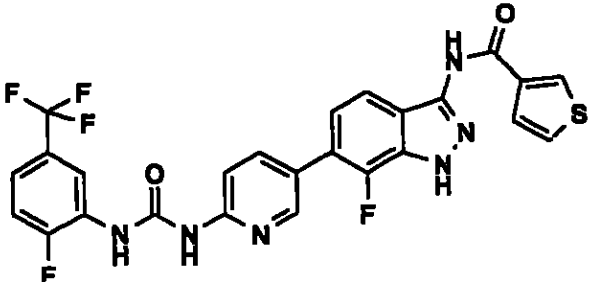
WO 2006/003276

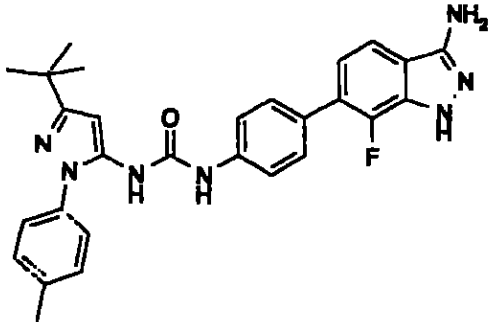
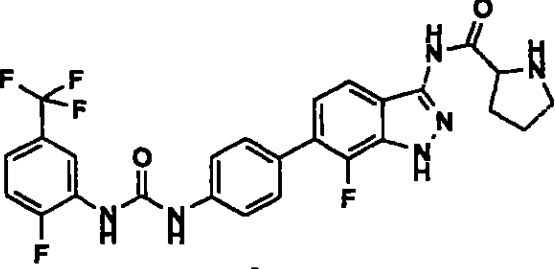
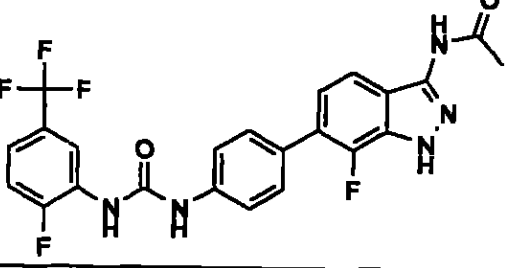
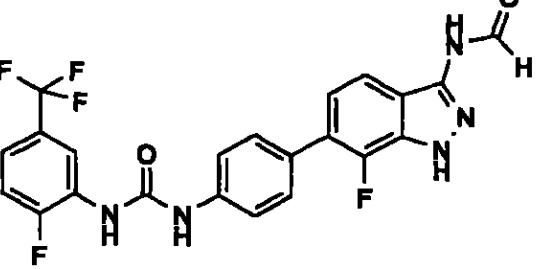
PCT/FR2005/001335

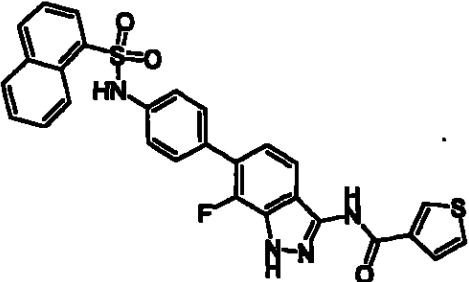
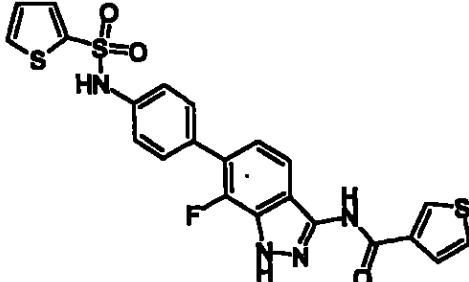
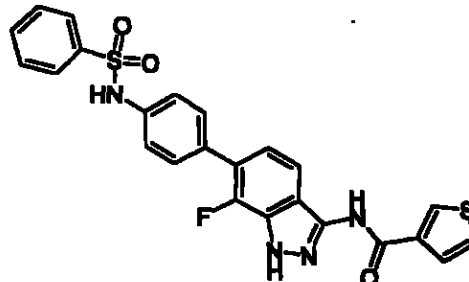
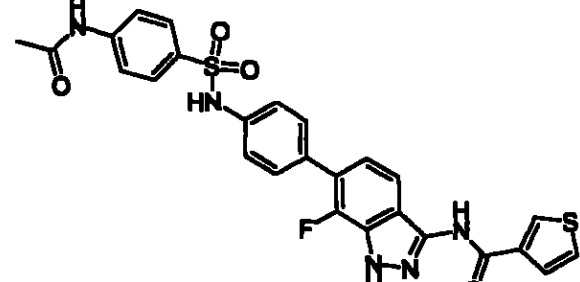
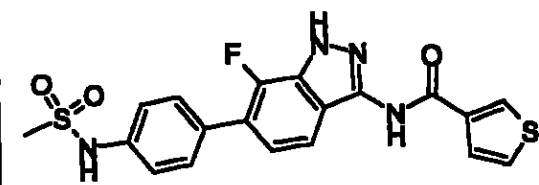
73

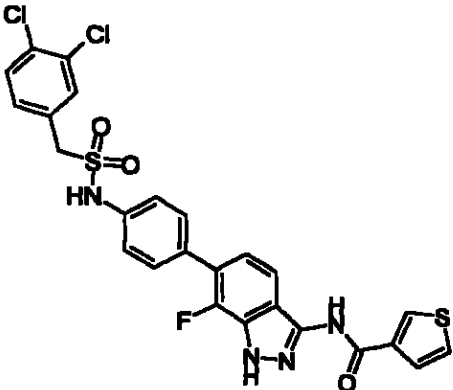
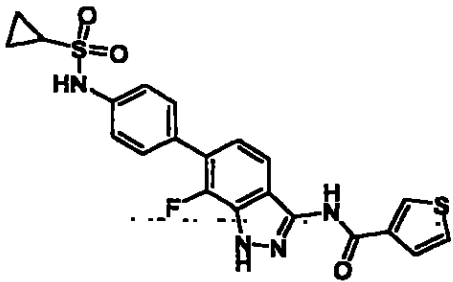
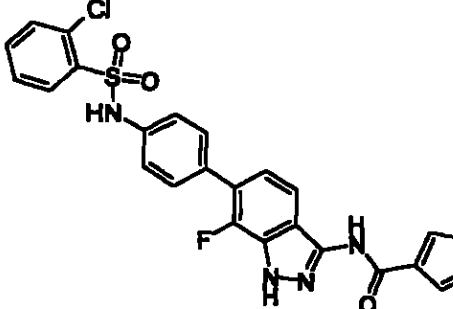
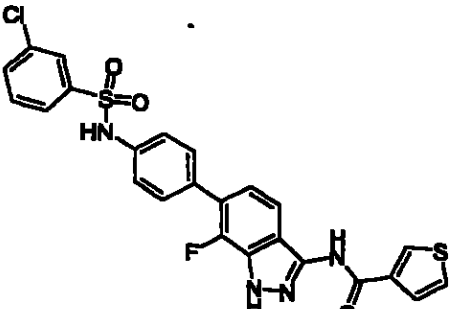
	10	166	18	171	nd
	11	37	11	185	nd
	12	2771	36	14	nd
	13	29	31	65	nd
	14	4216	50	23	nd

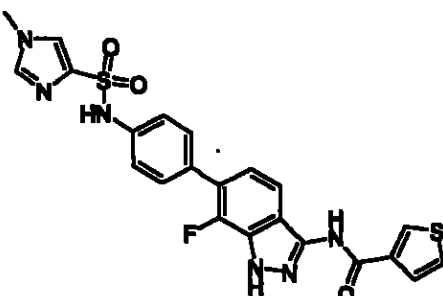
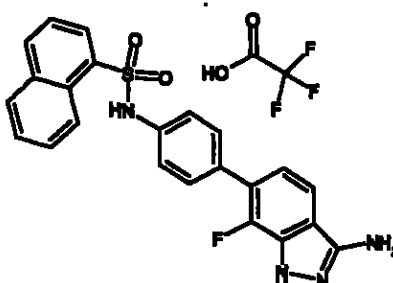
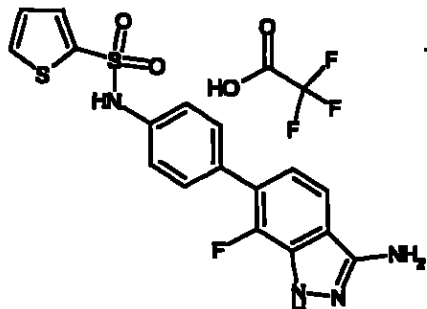
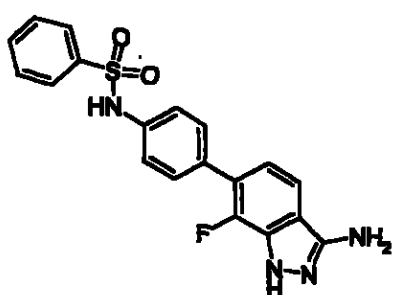
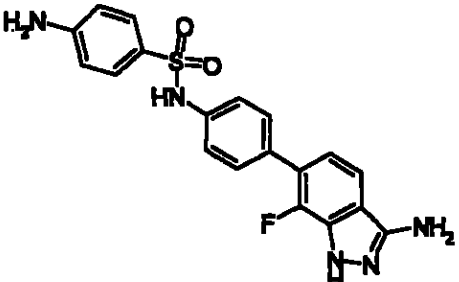
	15	40	20	28	nd
	16	19	3	142	nd
	17	29	8	60	nd
	18	77	26	346	nd
	19	329	231	92	nd

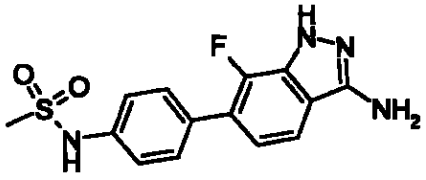
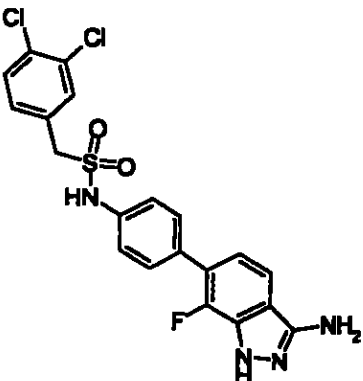
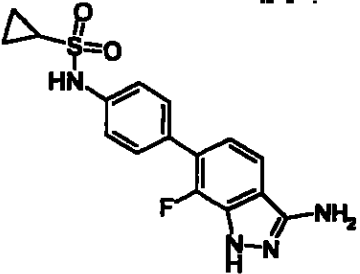
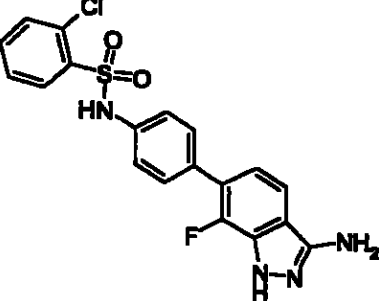
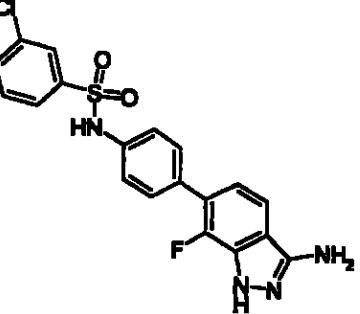
	20	1000 0	502	63	nd
	21	85	174	68	nd
	22	1944	5850	143	nd
	23	15	16	298	nd
	24	1000 0	229	10000	nd

	25	11	17	94	nd
	26	1055	626	3378	nd
	27	79	143	335	nd
	28	164	176	520	nd
Voir composé 4	29	164	799	465	nd

	30	nd	nd	nd	490
	31	nd	nd	nd	730
	32	nd	nd	nd	747
	33	nd	nd	nd	1214
	34	nd	nd	nd	2089

	35	nd	nd	nd	nd
	36	nd	nd	nd	3604
	37	nd	nd	nd	51
	38	nd	nd	nd	419

	39	nd	nd	nd	3647
	40	nd	nd	nd	nd
	41	nd	nd	nd	nd
	42	nd	nd	nd	nd
	43	nd	nd	nd	nd

 CF ₃ COOH	44	nd	nd	nd	nd
 CF ₃ COOH	45	nd	nd	nd	nd
 CF ₃ COOH	46	nd	nd	nd	nd
 CF ₃ COOH	47	nd	nd	nd	nd
 CF ₃ COOH	48	nd	nd	nd	nd

WO 2006/003276

PCT/FR2005/001335

81

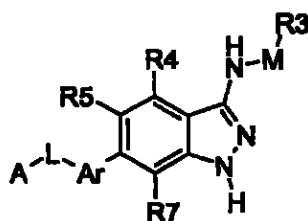
 <chem>Cc1ncnc(S(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)-c3ccc4c(c1)nn(C(F)(F)F)c4N)n3</chem>	49	nd	nd	nd	nd
---	----	----	----	----	----

is: intermédiaire de synthèse

nd: non déterminé

Revendications

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



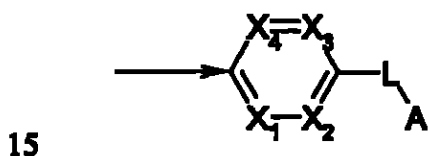
Formule (I)

5 dans laquelle :

- 1) A est sélectionné dans le groupe constitué par : H, aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
- 2) Ar est sélectionné dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
- 10 3) L est sélectionné dans le groupe constitué par : liaison, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO₂, NH-CO-NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH, CH₂-NH-CO-NH, NH-CO-NH-CH₂;
- 15 4) M est sélectionné dans le groupe constitué par : liaison, CO, NH, CO-NH, CS-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO₂, CO-NH-SO₂, NH-CH₂, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH;
- 20 5) R₃ est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, alkylène, alkylène substitué, alkynyle substitué ;
- 25 6) R₄, R₅ et R₇ sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : H, halogène, R₂, CN, O(R₂), OC(O)(R₂),

OC(O)N(R2)(R1), OS(O2)(R2), N(R2)(R1), N=C(R2)(R1),
 N(R2)C(O)(R1), N(R2)C(O)O(R1), N(R6)C(O)N(R2)(R1),
 N(R6)C(S)N(R2)(R1), N(R2)S(O2)(R1), C(O)(R2), C(O)O(R2),
 C(O)N(R2)(R1), C(=N(R1))(R2), C(=N(OR1))(R2), S(R2),
 5 S(O)(R2), S(O2)(R2), S(O2)O(R2), S(O2)N(R2)(R1) ; dans lequel
 chaque R2, R1, R6 est indépendamment sélectionné dans le
 groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle,
 hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène
 substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle
 10 substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué,
 alkylène, alkylène substitué, alkynyle substitué ; dans lequel,
 lorsque R2 et R1 sont simultanément présents sur l'un des R4,
 R5 et R7, ils peuvent être liés entre eux pour former un cycle.

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



dans lequel chaque X1, X2, X3 et X4 est indépendamment choisi parmi N et
 C-R11, dans lequel R11 est sélectionné dans le groupe constitué par : H,
 halogène, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R1), OS(O2)(R2),
 N(R2)(R1), N=C(R2)(R1), N(R2)C(O)(R1), N(R2)C(O)O(R1),
 20 N(R6)C(O)N(R2)(R1), N(R6)C(S)N(R2)(R1), N(R2)S(O2)(R1), C(O)(R2),
 C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R1), C(=N(R1))(R2), C(=N(OR1))(R2), S(R2),
 S(O)(R2), S(O2)(R2), S(O2)O(R2), S(O2)N(R2)(R1) ; dans lequel chaque R2,
 R1, R6 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H,
 alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle
 25 substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle
 substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, alkylène, alkylène
 substitué, alkynyle substitué ; dans lequel, lorsque R2 et R1 sont
 simultanément présents sur R11, ils peuvent être liés entre eux pour former
 un cycle.

3. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que R11 est sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, méthyle, NH₂, OCF₃, et CONH₂.
4. Produit selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que R4, R5 et R7 sont indépendamment sélectionnés parmi H, F, Cl, Br et méthyle.
5. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R7 est sélectionné dans le groupe constitué par F, Cl, Br et méthyle.
- 10 6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que R7 est F.
7. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R4 est H.
8. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R5 est H.
- 15 9. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que L-A est choisi parmi NH₂, NH-A, NH-CO-NH-A et NH-SO₂-A.
10. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que A est sélectionné dans le groupe constitué par phényle, pyridyle, pyrimidyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, oxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué.
- 20 11. Produit selon la revendication 10, caractérisé en ce que A est choisi parmi phényle, isoxazolyle, phényle substitué; et isoxazolyle substitué.
12. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, caractérisé en ce que A est substitué par un premier substituant sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, alkyle halogéné, alkylène, alkynyle, aryle, O-alkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un substituant choisi parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle.
- 25

32
54

13. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisé en ce que A est substitué par un deuxième substituant sélectionné dans le groupe constitué par F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8)(R9)CO(R8), (C1-C3)alkyle-OH, (C1-C3)alkyle-N(R8)(R9), (C1-C3)alkyle-(R10), (C1-C3)alkyle-COOH, N(R8)(R9); dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyleNH₂, (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO₃M; dans lequel lorsque R8 et R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K; et dans lequel R10 est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué par comprenant 2 à 7 atomes de carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.
14. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisé en ce que A est phényle ou isoxazolyle substitué par halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, O-(C1-C4)alkyle, S-(C1-C4)alkyle, O-(C1-C4)alkyle halogéné, S-(C1-C4)alkyle halogéné.
15. Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que M est sélectionné dans le groupe constitué par liaison, CO, CO-NH, et SO₂.
16. Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R3 est sélectionné dans le groupe constitué par aryle, hétéroaryle, aryle substitué, et hétéroaryle substitué.
17. Produit selon la revendication 16, caractérisé en ce que R3 est hétéroaryle substitué.
18. Produit selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'hétéroaryle est choisi parmi thiényle, pyrrolyle, furyle, indolye, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, imidazolyle, indazolyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazolyle, et pyridazinyle.
19. Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R4 et R5 sont H.

20. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe constitué par :

1-[4-(3-Amino-1H-Indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl) urée

- 5 N-[6-[4-(2,3-dichlorobenzènesulfonylamino)-phényl]-1H-Indazol-3-yl]-(thiophène-3-yl-carboxamide)

N-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-yl)-phényl]-2,3-dichlorobenzènesulfonamide.

21. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe constitué par :

- 10 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl) urée

1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-[7-fluoro-3-(thiophène-3-yl-carbonylamino)-1H-indazol-6-yl]-phényl]-urée

- 15 N-[6-[4-(2,3-dichlorobenzènesulfonylamino)-phényl]-7-fluoro-1H-Indazol-3-yl]-(thiophène-3-yl-carboxamide)

N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phényl]-2,3-dichlorobenzènesulfonamide

1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-[4,5,7-trifluoro-3-(thiophène-3-yl-carbonylamino)-1H-Indazol-6-yl]-phényl]-urée

- 20 N-[6-(4-amino-phényl)-7-fluoro-1H-Indazol-3-yl]-(thiophène-3-yl-carboxamide).

22. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe constitué par :

Chlorhydrate de 1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-yl)-7-fluorophényl]-2,3-dichlorobenzènesulfonamide

- 25 1-(4-[4,5,7-Trifluoro-3-[(thiophène-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl]-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

88
55

- 1-(4-{3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée
- 1-(4-{7-fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-2-fluorophényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée
- 5 1-(4-{7-Fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-phényl-urée
- 1-(4-{7-fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(5-tert-butyl-isoxazol-3-yl)-urée
- 1-(4-{7-Fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-
- 10 (2-fluoro-phényl)-urée
- 1-(4-{7-Fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(5-trifluorométhyl-phényl)-urée
- 1-(4-{7-Fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-urée
- 15 1-(4-{7-Fluoro-3-[(furan-2-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée
- 1-(4-{7-Fluoro-3-[phényl-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée
- 1-(4-{3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(3-trifluorométhyl-phényl)-
- 20 urée
- 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-3-phényl-urée
- 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-3-(5-tert-butyl-isoxazol-3-yl)-urée
- 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phenyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-urée
- 25 1-(4-{7-Fluoro-3-[(thiophèn-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-2-méthyl-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

1-(5-{7-Fluoro-3-[(thiophén-3-yl)-carbonylamino]-1H-indazol-6-yl}-pyridin-2-yl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-phényl]-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-urée

- 5 1-(4-{7-Fluoro-3-[(L-pyrrolidin-2-yl)-carbonylamino]-1H-Indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

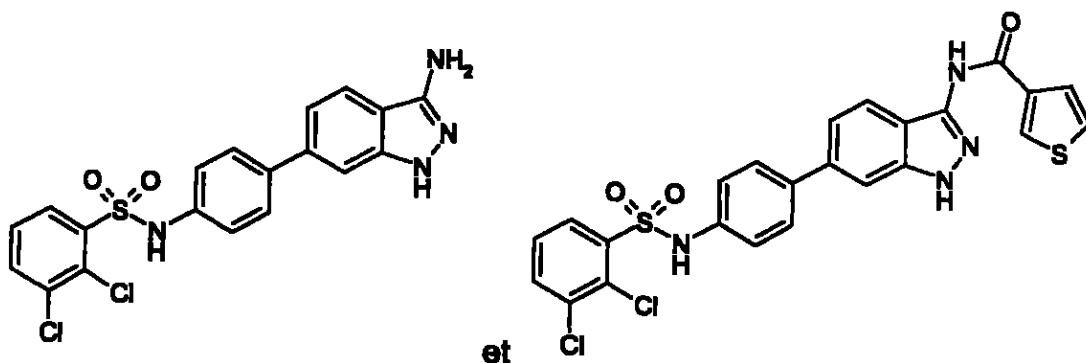
1-(4-{7-Fluoro-3-acétylamino-1H-Indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée

- 10 1-(4-{7-Fluoro-3-formylamino-1H-indazol-6-yl}-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée.

23. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'un des composés 30 à 39.

24. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'un des composés 40 à 49.

- 15 25. Produit selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :



26. Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est sous forme :

- 20 1) non chirale, ou
2) racémique, ou

86

3) enrichie en un stéréo-isomère, ou

4) enrichie en un énantiomère ;

et en ce qu'il est éventuellement salifié.

5 27. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

28. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 25, comme agent inhibiteur d'une réaction catalysée par une kinase.

10 29. Utilisation d'un produit selon la revendication 28, caractérisée en ce que la kinase est choisie parmi Aurora 2, CDK4, KDR et Tie2.

30. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 29, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.

31. Utilisation selon la revendication 30, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.

15 32. Utilisation selon la revendication 30, caractérisée en ce que l'état pathologique est choisi parmi le psoriasis, le glaucome, les leucémies, les maladies liées au système nerveux central, les inflammations, les maladies liées à une dérégulation de la protéine JNK1, le psoriasis, la maladie d'Alzheimer, les maladies liées à une prolifération cellulaire anormale, et le
20 diabète.

(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
12 Enero 2006 (12.01.2006)

PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2006/003276 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 408/12, 409/14, 405/12, 231/56, 413/12, 403/12
- (21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2005/001335
- (22) Fecha de presentación internacional:
1 Junio 2005 (01.06.2005)
- (25) Idioma de la presentación:
Francés
- (26) Idioma de la publicación:
Francés
- (30) Datos de prioridad:
0406042 4 Junio 2004 (04.06.2004) FR
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): AVENTIS PHARMA, S.A. [FR/FR]; 20, Avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).
- (72) Inventores; y
(73) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
HALLEY, Franck [FR/FR]; 3 rue de la Mare Adam, F-92370 Chevilly (FR). TABART, Michel [FR/FR]; 3 rue Paul Langevin, F-91290 La Norville (FR). BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 7 Allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). SOUAILLE, Catherine [FR/FR]; 12 Avenue Jean Boulon, F-94800 Cholsy Le Roi (FR). LE BRUN, Alain [FR/FR]; 17 Allée Georges Brassens, F-91270 Vigneux (FR). VIVIANI, Fabrice [FR/FR]; 46 Jules Fossier, F-95380 Louvres (FR). GAUZY-LAZO, Laurence [FR/FR];

14 rue Liancourt, F-75014 Paris (FR). DESMAZEAU, Pascal [FR/FR]; 45 rue des Marronniers, F-91250 Tigery (FR). ANGOUILLANT-BONIFACE, Odile [FR/FR]; 26 rue du Commandant Mouchotte, F-75014 Paris (FR). FILOCHE-ROMME, Bruno [FR/FR]; 9 Avenue de Ceinture, F-94000 Créteil (FR).

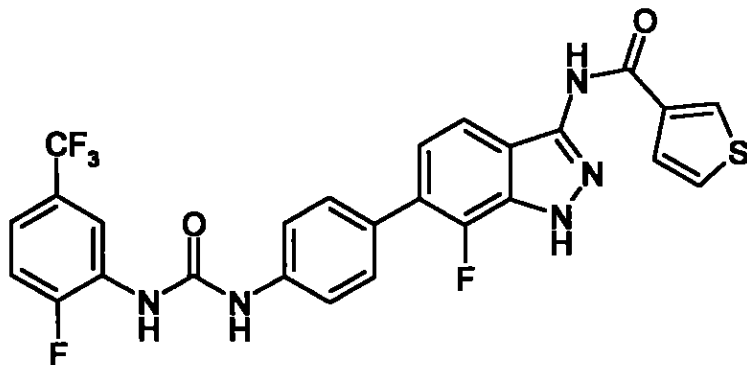
(74) Agente: RABOIN, Jean-Christophe; AVENTIS PHARMA S.A., Dirección Brevets, 20 Avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR)

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

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,

[Sigue en la página siguiente]

(54) Título: INDAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU USO



(I)

(57) Resumen: Indazoles sustituidos, composiciones que los contienen, procedimiento de preparación y uso. La presente invención se refiere en particular a nuevos indazoles sustituidos específicos que presentan una actividad inhibidora de quinasas, que tienen una actividad terapéutica, en particular en oncología.

WO 2006/003276 A1

SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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.

Publicada:

- *Con informe de búsqueda internacional.*
- *Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las modificaciones.*

84
59

INDAZOLES SUSTITUIDOS. COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN. PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU USO

La presente invención se refiere principalmente a nuevos compuestos químicos, particularmente a nuevos indazoles sustituidos, a composiciones que los contienen, y a su uso como medicamentos.

Más particularmente, la invención se refiere a nuevos indazoles específicos que presentan una actividad anticancerosa, mediante la modulación de la actividad de proteínas, en particular quinasas.

Hasta el momento, la mayor parte de los compuestos comerciales usados en quimioterapia poseen problemas importantes de efectos secundarios y de tolerancia por los pacientes. Estos efectos podrían limitarse en la medida en que los medicamentos usados actúen selectivamente sobre las células cancerosas, con exclusión de las células sanas. Una de las soluciones para limitar los efectos indeseables de una quimioterapia puede, por tanto, consistir en el uso de medicamentos que actúen sobre vías metabólicas o elementos constitutivos de estas vías, expresados mayoritariamente en las células cancerosas, y que no serían expresados o lo serían poco en las células sanas.

Las proteínas-quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilos de residuos específicos de proteínas, tales como residuos de tirosina, serina o treonina. Tales fosforilaciones pueden modificar ampliamente la función de las proteínas; así, las proteínas-quinasas desempeñan un papel importante en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, que incluyen principalmente el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular, la migración celular o la supervivencia celular. Entre las diferentes funciones celulares en las cuales está implicada la actividad de una proteína-quinasa, ciertos procesos representan dianas atractivas para tratar las enfermedades cancerosas, así como otras enfermedades.

Así, uno de los objetos de la presente invención es proponer composiciones que tienen una actividad anticancerosa, que actúan en particular frente a quinasas. Entre las quinasas para las cuales se investiga una modulación de la actividad se prefieren Aurora 2, CDK4, KDR y Tie2.

Los indazoles están relativamente poco representados entre los productos farmacéuticos comercializados.

Los documentos siguientes proponen el uso terapéutico de indazoles sustituidos en posición 3 con una amida y en posición 6 con un anillo sustituido:

La solicitud de patente WO 03/078403 describe indazoles sustituidos en posición 3 con amidas, útiles para tratar numerosas patologías, particularmente asociadas al sistema nervioso central. Un uso en oncología, aunque reivindicado, no ha sido demostrado.

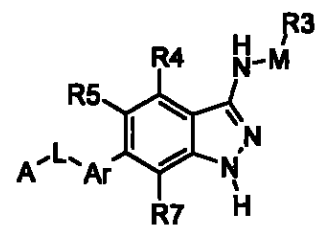
La solicitud de patente WO 03/051847 describe indazoles sustituidos en posición 3 con amidas, útiles para tratar numerosas patologías, particularmente asociadas al sistema nervioso central. Un uso en oncología, aunque reivindicado, no ha sido demostrado.

Ahora bien, de modo sorprendente, se ha encontrado que indazoles sustituidos en posición 3 con un sustituyente NH-M-R3, siendo M y R3 tales como se definen más adelante, y en posición 6 con un sustituyente aromático o heteroaromático sustituido, presentaban una importante actividad inhibidora de quinasas, en particular de KDR y de Tie2.

Uno de los méritos de la invención es haber encontrado que la sustitución del indazol en posición 6 con un grupo apropiado implica una inhibición importante de las quinasas KDR y Tie2. Otro de los méritos de la invención es haber encontrado que la sustitución del indazol en posición 3 con un sustituyente NH-M-R3, siendo M y R3 tales como se definen más adelante, era determinante para la obtención de una actividad satisfactoria sobre las dos quinasas. Así, el cambio de grupo funcional en posición 3 de indazol implica sistemáticamente una caída de la actividad inhibidora de KDR y de Tie2.

Además, otro de los méritos de la invención es haber demostrado que aun cuando el indazol esté correctamente sustituido con un grupo apropiado, es indispensable que el nitrógeno en posición 1 del indazol no esté sustituido con el fin de conservar una actividad inhibidora satisfactoria.

Estos productos responden a la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

en la cual:

- 5 1) A se selecciona del grupo constituido por: H, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido;
- 2) Ar se selecciona del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido;
- 10 3) L se selecciona del grupo constituido por: enlace, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO₂, NH-CO-NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH, CH₂-NH-CO-NH, NH-CO-NH-CH₂;
- 4) M se selecciona del grupo constituido por: enlace, CO, NH, CO-NH, CS-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO₂, CO-NH-SO₂, NH-CH₂, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH;
- 15 5) R3 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquileno, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicilo, alquilo sustituido, alquileno sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclico sustituido, alquileno, alquileno sustituido, alquinilo sustituido;
- 20 6) R4, R5 y R7 se seleccionan independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R1), OS(O₂)(R2), N(R2)(R1), N=C(R2)(R1), N(R2)C(O)(R1), N(R2)C(O)O(R1), N(R6)C(O)N(R2)(R1), N(R6)C(S)N(R2)(R1), N(R2)S(O₂)(R1), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R1), C(=N(R1))(R2), C(=N(OR1))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2),
- 25

5 $S(O_2)N(R_2)(R_1)$; en el cual cada R_2 , R_1 , R_6 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquileo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicilo, alquilo sustituido, alquileo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicilo sustituido, alquileo, alquileo sustituido, alquinilo sustituido; en el cual, cuando R_2 y R_1 están simultáneamente presentes en uno de los R_4 , R_5 y R_7 , pueden estar unidos entre si para formar un ciclo.

En los productos de fórmula (I), Ar-L-A es ventajosamente:



en la cual cada X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se elige independientemente entre N y C- R_{11} , en la cual R_{11} se selecciona del grupo constituido por: H, halógeno, R_2 , CN, $O(R_2)$, $OC(O)(R_2)$, $OC(O)N(R_2)(R_1)$, $OS(O_2)(R_2)$, $N(R_2)(R_1)$, $N=C(R_2)(R_1)$, $N(R_2)C(O)(R_1)$, $N(R_2)C(O)O(R_1)$, $N(R_6)C(O)N(R_2)(R_1)$, $N(R_6)C(S)N(R_2)(R_1)$, $N(R_2)S(O_2)(R_1)$, $C(O)(R_2)$, $C(O)O(R_2)$, $C(O)N(R_2)(R_1)$, $C(=N(R_1))(R_2)$, $C(=N(OR_1))(R_2)$, $S(R_2)$, $S(O)(R_2)$, $S(O_2)(R_2)$, $S(O_2)O(R_2)$, $S(O_2)N(R_2)(R_1)$; en el cual cada R_2 , R_1 , R_6 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquileo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicilo, alquilo sustituido, alquileo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicilo sustituido, alquileo, alquileo sustituido, alquinilo sustituido; en el cual, cuando R_2 y R_1 están simultáneamente presentes en R_{11} , pueden estar unidos entre si para formar un ciclo.

Se prefieren los sustituyentes R_{11} seleccionados del grupo constituido por H, F, Cl, metilo, NH_2 , OCF_3 , y $CONH_2$.

25 R_4 , R_5 y R_7 se seleccionan ventajosamente entre H, F, Cl, Br y metilo.

R_7 se selecciona preferiblemente del grupo constituido por F, Cl, Br y metilo, en el cual F es más particularmente preferido. En efecto, se ha encontrado que la sustitución de R_7 con un átomo de flúor aportaba una mejora significativa de la actividad bioquímica, particularmente en lo que se refiere a la actividad inhibidora de quinasas, en particular de Tie2 y KDR.

L-A se elige ventajosamente entre NH_2 , NH-A , NH-CO-NH-A y $\text{NH-SO}_2\text{-A}$.

Un sustituyente A preferido se selecciona ventajosamente del grupo constituido por fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, y benzotiazolilo, pudiendo cada uno de los sustituyentes precedentes estar eventualmente sustituido.

Un sustituyente A más preferido se elige entre fenilo, isoxazolilo, fenilo sustituido, y isoxazolilo sustituido.

A está preferiblemente sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo, alquilo halogenado, alquilenilo, alquinilo, arilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, estando cada uno eventualmente sustituido con un sustituyente elegido entre alquilo(C1-C3), halógeno, y O-alquilo(C1-C3).

A está preferiblemente sustituido con un segundo sustituyente seleccionado del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO_3M , COOM, CN, NO_2 , CON(R8)(R9) , N(R8)(R9)CO(R8) , alquilo(C1-C3)-OH, alquilo(C1-C3)- N(R8)(R9) , alquilo(C1-C3)-(R10), alquilo(C1-C3)-COOH, N(R8)(R9) ; en el cual R8 y R9 se eligen independientemente entre H, alquilo(C1-C3), alquilo(C1-C3)-OH, alquilo(C1-C3)- NH_2 , alquilo(C1-C3)-COOM, alquilo(C1-C3) SO_3M ; en el cual cuando R8 y R9 son simultáneamente diferentes de H, pueden estar unidos para formar un ciclo; en el cual M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el cual R10 es H o un heterociclo no aromático eventualmente sustituido con un grupo que comprende 2 a 7 átomos de carbono, y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

Un sustituyente A particularmente eficaz para la obtención de una inhibición de la actividad de quinasas se elige entre fenilo e isoxazolilo, estando cada uno sustituido con al menos un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo(C1-C4), alquilo(C1-C3) halogenado, O-alquilo(C1-C4), S-alquilo(C1-C4), O-alquilo(C1-C4) halogenado, y S-alquilo(C1-C4) halogenado.

Además, un sustituyente M preferido se selecciona ventajosamente del grupo constituido por enlace, CO, CO-NH, y SO_2 .

R3 se selecciona preferentemente del grupo constituido por arilo, heteroarilo, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido. Un R3 más particularmente preferido es heteroarilo sustituido. Entre los heteroarilos sustituidos, los heteroarilos de elección son: tienilo,

- 6 -

pirrolilo, furilo, indolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, y piridazinilo.

R4 y R5 son ventajosamente H. En efecto, se ha observado en este caso una mejora significativa de la actividad frene a las quinasas KDR y/o Tie2, y generalmente una
5 mejora de la solubilidad.

Los productos aceptables que responden a las condiciones de actividad inhibidora requeridas, pueden elegirse en el grupo constituido por:

1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)urea,

10 N-[6-[4-(2,3-Diclorobencenosulfonilamino)-fenil]-1H-indazol-3-il]-(tiofen-3-il-carboxamida), y

N-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-fenil]-2,3-diclorobencenosulfonamida.

Otros productos aceptables, en los cuales R7 es preferiblemente un halógeno, más preferiblemente flúor, que responden a las condiciones de actividad inhibidora requeridas, y que presentan de hecho una actividad superior a los análogos en los cuales R7
15 es diferente de un halógeno, pueden elegirse en el grupo constituido por:

1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)urea,

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-[7-fluoro-3-(tiofen-3-il-carbonilamino)-1H-indazol-6-il]-fenil]-urea,

20 N-[6-[4-(2,3-Diclorobencenosulfonilamino)-fenil]-7-fluoro-1H-indazol-3-il]-(tiofen-3-il-carboxamida),

N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-2,3-diclorobencenosulfonamida,

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-[4,5,7-trifluoro-3-(tiofen-3-il-carbonilamino)-1H-indazol-6-il]-fenil]-urea, y

N-[6-(4-Amino-fenil)-7-fluoro-1H-indazol-3-il]-(tiofen-3-il-carboxamida).

25 Un producto de acuerdo con la invención se podrá presentar en forma de:

1) no quiral, o

2) racémica, o

68
65

- 7 -

3) enriquecida en un estereoisómero, o

4) enriquecida en un enantiómero;

y eventualmente podrá estar salificado.

5 Un producto conforme a la invención podrá utilizarse para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico, en particular un cáncer.

La presente invención se refiere también a composiciones terapéuticas que comprenden un producto según la invención, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable según el modo de administración elegido. La composición farmacéutica puede presentarse en forma sólida, líquida o de liposomas.

10 Entre las composiciones sólidas se pueden citar polvos, cápsulas, comprimidos. Entre las formas para vía oral se pueden incluir las formas sólidas protegidas frente al medio ácido del estómago. Los vehículos utilizados para las formas sólidas están constituidos principalmente por vehículos minerales, como fosfatos, carbonatos o vehículos orgánicos, como lactosa, celulosas, almidón o polímeros. Las formas líquidas están constituidas por soluciones, suspensiones o dispersiones. Dichas formas contienen como
15 vehículo dispersante agua, o un disolvente orgánico (etanol, NMP u otros) o mezclas de agentes tensioactivos o de agentes complejantes y de disolventes.

Les formas líquidas serán preferiblemente inyectables y por esto tendrán una formulación aceptable para tal uso.

20 Las vías de administración por inyección aceptables incluyen las vías intravenosa, intra-peritoneal, intramuscular, y subcutánea, siendo la vía intravenosa la habitualmente preferida.

La dosis administrada de los compuestos de la invención será adaptada por el profesional sanitario en función de la vía de administración al paciente y del estado de este
25 último.

Les compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en mezcla con otros agentes anticancerosos. Entre las asociaciones posibles se pueden citar:

- agentes alquilantes y principalmente ciclofosfamida, melfalan, ifosfamida, clorambucilo, busulfan, tiotepa, prednimustina, carmustina, lomusti-

na, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazina y hexametilmelamina;

- derivados del platino como principalmente cisplatino, carboplatino u oxaliplatino;
- 5 • agentes antibióticos como principalmente bleomicina, mitomicina, dactinomicina;
- agentes antimicrotúbulos como principalmente vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, taxoides (paclitaxel y docetaxel);
- 10 • antraciclinas como principalmente doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona, losoxantrona;
- inhibidores de topoisomerasas de los grupos I y II, tales como etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecan, topotecan y tomudex;
- fluoropirimidinas, tales como la 5-fluorouracilo, UFT, floxuridina;
- 15 • análogos de citidina, tales como 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina;
- análogos de adenosina, tales como pentostatina, citarabina o fosfato de fludarabina;
- metotrexato y ácido folínico;
- 20 • enzimas y compuestos diversos, tales como L-asparaginasa, hidroxio-rea, ácido trans-retinoico, suramina, dexrazoxano, amifostina, herceptina, así como hormonas estrogénicas y androgénicas;
- agentes antivasculares, tales como derivados de combretastatina o de la colchicina y sus pro-fármacos.

25 Igualmente es posible asociar a los compuestos de la presente invención un tratamiento por radiaciones. Estos tratamientos pueden administrarse simultáneamente, separadamente o secuencialmente. El tratamiento se adaptará por el profesional sanitario en función de la enfermedad que se trata.

Los productos de la invención son útiles como agentes inhibidores de una reacción catalizada por una quinasa. KDR y Tie2 son las quinasas para las cuales los productos de la invención serán particularmente útiles en calidad de inhibidores.

Las razones por las cuales se eligen estas quinasas se dan a continuación:

5 KDR

KDR (abreviatura de la expresión inglesa *Kinase insert Domain Receptor* = Receptor del dominio de inserción de quinasa) también denominado Receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (abreviadamente VEGF-R2 por la expresión inglesa *Vascular Endothelial Growth Factor- Receptor 2*), se expresa únicamente en las células endoteliales. Este receptor se fija al factor de crecimiento angiogénico VEGF, y sirve también de mediador para una señal transducional vía la activación de su dominio quinasa intracelular. La inhibición directa de la actividad quinasa de VEGF-R2 permite reducir el fenómeno de la angiogénesis en presencia de VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular exógeno) (*Strawn et al., Cancer Research, 1996, vol. 56, p.3540-3545*). Este proceso se ha demostrado principalmente con ayuda de mutantes VEGF-R2 (*Millauer et al., Cancer Research, 1996, vol. 56, p.1615-1620*). El receptor del VEGF-R2 parece no tener ninguna otra función en el adulto que la asociada a la actividad angiogénica del VEGF. En consecuencia, un inhibidor selectivo de la actividad quinasa del VEGF-R2 no debería demostrar más que poca toxicidad.

Además de este papel central en el proceso dinámico angiogénico, resultados recientes sugieren que la expresión de VEGF contribuye a la supervivencia de las células tumorales después de quimio- y radio-terapias, subrayando la sinergia potencial de los inhibidores de KDR con otros agentes (*Lee et al., Cancer Research, 2000, vol. 60, p.5565-5570*).

25 Tie2

Tie-2 (TEK) es un miembro de una familia de receptores de tirosina-quinasa, específico de células endoteliales. Tie2 es el primer receptor con actividad tirosina-quinasa del que se conoce al mismo tiempo el agonista (angiopoyetina 1 o Ang1) que estimula la autofosforilación del receptor y la señalización celular [*S. Davis et al (1996) Cell 87, 1161-1169*] y el antagonista (angiopoyetina 2 o Ang2) [*P.C. Maisonpierré et al. (1997) Science 277, 55-60*]. La angiopoyetina 1 puede actuar sinérgicamente con el VEGF en los últimos estadios de la neo-angiogénesis [*Asahara T. Circ. Res.(1998) 233-240*]. Las experiencias de abatimientos (*knock-out*) y las manipulaciones transgénicas de la

expresión de Tie2 o de Ang1 conducen a animales que presentan defectos de vascularización [D.J. Dumont et al (1994) *Genes Dev.* 8, 1897-1909 y C. Suri (1996) *Cell* 87, 1171-1180]. La unión de Ang1 con su receptor conduce a la autofosforilación del dominio quinasa de Tie2 que es esencial para la neovascularización, así como para el reclutamiento e interacción de los vasos con los pericitos y las células musculares lisas; estos fenómenos contribuyen a la maduración y la estabilidad de los vasos nuevamente formados [P.C. Maisonpierre et al (1997) *Science* 277, 55-60]. Lin et al (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 y Lin P. (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, han demostrado una inhibición del crecimiento y de la vascularización tumoral, así como una disminución de las metástasis de pulmón, después de infecciones adenovirales o de inyecciones de dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en modelos de xenoinjertos de tumores de mama y de melanoma.

Los inhibidores de Tie2 pueden utilizarse en situaciones donde se produce una neovascularización inapropiada (es decir, en retinopatía diabética, inflamación crónica, psoriasis, sarcoma de Kaposi, neovascularización crónica debida a degeneración macular, artritis reumatoide, hemoangioma infantil y cánceres).

CDK

La progresión del ciclo celular es gestionada frecuentemente por quinasas dependientes de ciclina (CDK) que son activadas por una interacción con proteínas que pertenecen a la familia de las ciclinas, activación que se termina por la fosforilación de sustratos y finalmente por la división celular. Además, los inhibidores endógenos de las CDK que son activos (familia de las INK4 y KIP/CIP) regulan de modo negativo la actividad de las CDK. El crecimiento de las células normales es debido a un equilibrio entre los activadores de las CDK (las ciclinas) y los inhibidores endógenos de las CDK. En varios tipos de cánceres se ha descrito la expresión o la actividad aberrante de varios de estos reguladores del ciclo celular.

La ciclina E activa la quinasa Cdk2 que actúa a continuación para fosforilar la proteína pRb (proteína del retinoblastoma) que da como resultado una implicación en la división celular irreversible y una transición hacia la fase S (PL Toogood, *Medicinal Research Reviews* (2001), 21(6); 487-498). La quinasa CDK2 y quizás la CDK3 son necesarias para la progresión en la fase G1 y la entrada a la fase S. Durante la formación del complejo con la ciclina E, dichas quinasas mantienen la hiperfosforilación de pRb para ayudar en la progresión de la fase G1 en la fase S. En los complejos con la ciclina A, CDK2 desempeña un papel en la inactivación de E2F y es necesaria para la realización de la fase S (TD. Davies et al. (2001) *Structure* 9, 389-3).

El complejo CDK1/ciclina B regula la progresión del ciclo celular entre la fase G2 y la fase M. La regulación negativa del complejo CDK/ciclina B impide que las células normales entren en la fase S antes de que haya sido correctamente y completamente realizada la fase G2. (K. K. Roy and E.A. Sausville *Current Pharmaceutical Design*, 2001, 5 7, 1669-1687.

Existe un nivel de regulación de la actividad de las CDK. Los activadores de ciclina dependientes de quinasas (CAK) tienen una acción positiva de regulación de las CDK. Los CAK fosforilan las CDK en el residuo de treonina para hacer que la enzima sea una diana totalmente activa.

- 10 La presencia de defectos en las moléculas que intervienen en el ciclo celular implica la activación de las CDK y la progresión del ciclo, por lo que es normal querer inhibir la actividad de las enzimas CDK para bloquear el crecimiento celular de las células cancerosas.

Aurora

- 15 En levadura y drosophila se han identificado numerosas proteínas implicadas en la segregación de los cromosomas y el ensamblaje de los husos. La desorganización de estas proteínas conduce a la no segregación de los cromosomas y husos monopolares o desorganizados. Entre estas proteínas, ciertas quinasas, de las cuales Aurora e lpl1, procedentes respectivamente de drosophila y de *S. cerevisiae*, son necesarias para
- 20 la segregación de los cromosomas y la separación del centrosoma. Una análoga humana de lpl1 de levadura ha sido recientemente clonada y caracterizada por diferentes laboratorios. Esta quinasa, denominada Aurora 2, STK15 o BTAK pertenece a la familia de las quinasas de serina/treonina. Bischoff *et al.*, han mostrado que Aurora 2 es oncogénica, y está amplificada en los cánceres colono-rectales humanos (*EMBO J*,
- 25 1998, 17, 3052-3065). Esto se ha ilustrado con ejemplos en cánceres que implican tumores epiteliales, tales como que el cáncer de mama.

Definiciones

El término « halógeno » se refiere a un elemento elegido entre F, Cl, Br, y I.

- 30 El término « alquilo » se refiere a un sustituyente hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo,

3,3-dimetilbutilo, heptilo, 1-etilpentilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo son ejemplos de sustituyente alquilo.

El término « alquileo » se refiere a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene una o varias insaturaciones, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Los
5 sustituyentes etilenilo, 1-metiletilenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, Z-1-metilprop-1-enilo, E-1-metilprop-1-enilo, Z-1,2-dimetil-prop-1-enilo, E-1,2-dimetilprop-1-enilo, but-1,3-dienilo, 1-metilidenil-prop-2-enilo, Z-2-metilbut-1,3-dienilo, E-2-metilbut-1,3-dienilo, 2-metil-1-metilidenilprop-2-enilo, undec-1-enilo y undec-10-enilo son ejemplos de sustituyente alquileo.

10 El término « alquinilo » se refiere a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene al menos dos insaturaciones llevadas por un par de átomos de carbono vecinales, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo; y but-1-inilo son ejemplos de sustituyente alquinilo.

15 El término « arilo » se refiere a un sustituyente aromático mono- o policíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los sustituyentes fenilo, naft-1-ilo; naft-2-ilo; antracen-9-ilo; 1,2,3,4-tetrahidronaft-5-ilo; y 1,2,3,4-tetrahidronaft-6-ilo son ejemplos de sustituyente arilo.

20 El término « heteroarilo » se refiere a un sustituyente heteroaromático mono- o policíclico que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Los sustituyentes pirrol-1-ilo; pirrol-2-ilo; pirrol-3-ilo; furilo; tienilo; imidazolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; 1,2,4-triazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; tetrazolilo; piridilo; pirimidilo; pirazinilo; 1,3,5-triazinilo; indolilo; benzo[b]furilo; benzo[b]tienilo; indazolilo; benzimidazolilo; azaindolilo; quinoleilo; isoquinoleilo; carbazolilo; y acridilo son ejemplos de sustituyente heteroarilo.

25 El término « heteroátomo » se refiere a un átomo al menos divalente, diferente del carbono. N; O; S; y Se son ejemplos de heteroátomo.

30 El término « cicloalquilo se refiere a un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclopentenilo; ciclopentadienilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; cicloheptilo; biciclo[2.2.1]heptilo; ciclooctilo; biciclo[2.2.2]octilo; adamantilo; y perhidronaftilo son ejemplos de sustituyente cicloalquilo.

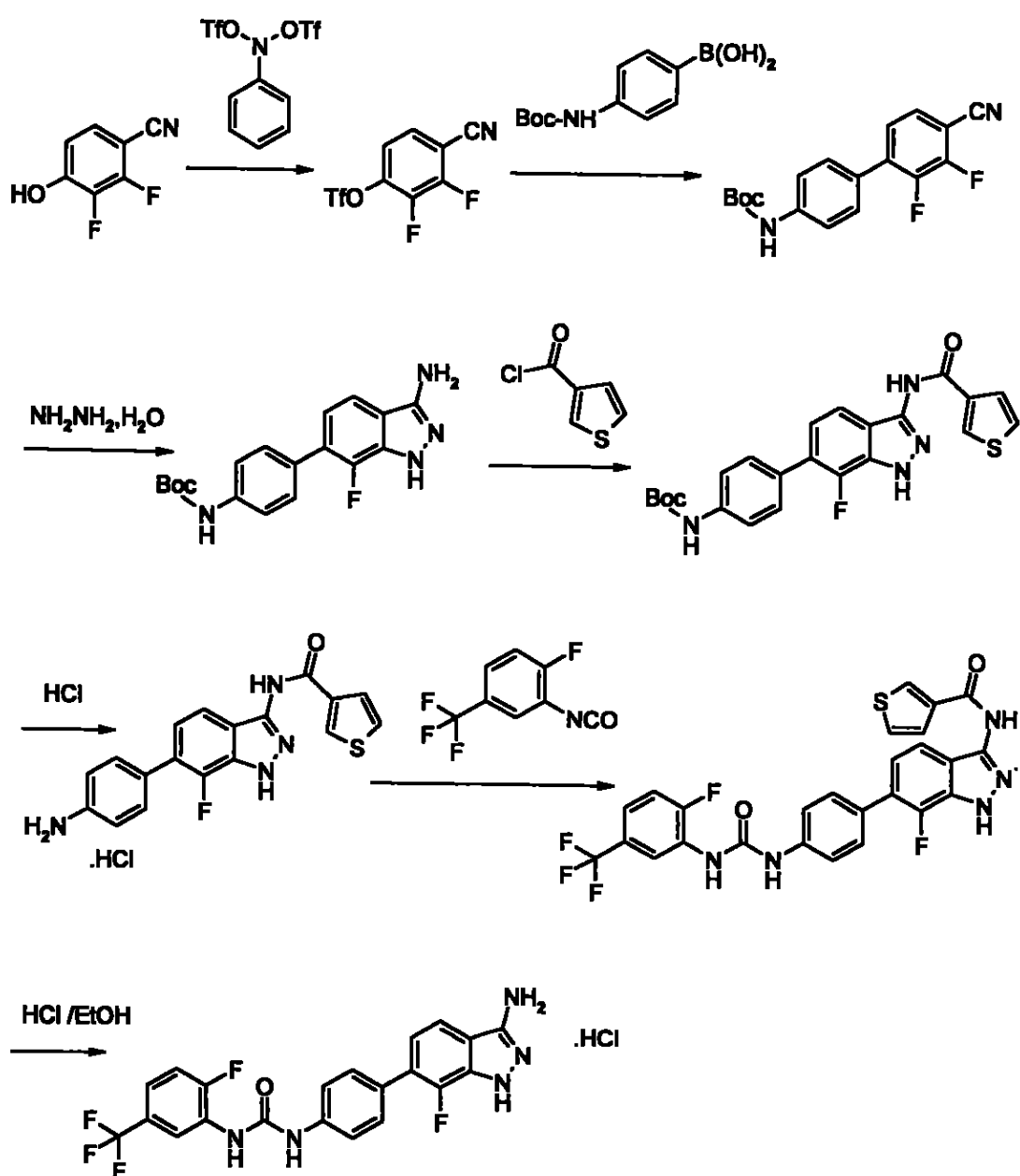
El término « heterocíclico » se refiere a un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Preferiblemente, el sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado será monocíclico y comprenderá 4 ó 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos.

El término « sustituido » se refiere a un sustituyente diferente de H, por ejemplo halógeno; alquilo; arilo; heteroarilo; cicloalquilo; heterocíclico; alquileo; alquínilo; OH; O-alquilo; O-alquileo; O-arilo; O-heteroarilo; NH₂; NH-alquilo; NH-arilo; NH-heteroarilo; SH; S-alquilo; S-arilo; S(O₂)H; S(O₂)-alquilo; S(O₂)-arilo; SO₃H; SO₃-alquilo; SO₃-arilo; CHO; C(O)-alquilo; C(O)-arilo; C(O)OH; C(O)O-alquilo; C(O)O-arilo; OC(O)-alquilo; OC(O)-arilo; C(O)NH₂; C(O)NH-alquilo; C(O)NH-arilo; NHCHO; NHC(O)-alquilo; NHC(O)-arilo; NH-cicloalquilo; NH-heterocíclico.

La presente invención también tiene por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I).

Los productos según la invención pueden prepararse a partir de métodos convencionales de química orgánica. El esquema 1 siguiente es ilustrativo de un método utilizado para la preparación del compuesto del ejemplo 6. A este respecto, dicho ejemplo no debe constituir una limitación del alcance de la invención, en lo que se refiere a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

- 14 -



- Esquema 1 -

Se ha de entender por el experto en la técnica que, para la realización de los procedimientos según la invención, descritos precedentemente, puede ser necesario introducir grupos protectores de las funciones amino, carboxilo y alcohol con el fin de evitar reacciones secundarias. Estos grupos son los que permiten ser eliminados sin afectar al resto de la molécula. Como ejemplos de grupos protectores de la función amino, se puede citar el carbamato de *terc*.butilo que puede regenerarse por medio de yodotrimetilsilano, acetilo que puede regenerarse en medio ácido (ácido clorhídrico, por ejemplo). Como grupos protectores de la función carboxilo, se pueden citar los ésteres (por

(por ejemplo, éster metoximetílico, éster bencilico). Como grupos protectores de la función alcohol, se pueden citar los ésteres (por ejemplo, éster benzílico) que pueden regenerarse en medio ácido o por hidrogenación catalítica. Otros grupos protectores utilizables están descritos por T. W. GREENE et al. en *Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience*.

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

Los enantiómeros, diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) forman igualmente parte de la invención.

10 Los compuestos de fórmula (I) que comprenden un resto básico pueden eventualmente ser transformados en sales de adición con un ácido mineral u orgánico, por acción de dicho ácido en el seno de un disolvente, por ejemplo orgánico, tal como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado.

15 Los compuestos de fórmula (I) que comprenden un resto ácido pueden eventualmente ser transformados en sales metálicas o en sales de adición con bases nitrogenadas según los métodos conocidos *per se*. Estas sales pueden obtenerse por acción de una base metálica (por ejemplo, alcalina o alcalino-térrea), amoníaco, una amina o una sal de amina sobre un compuesto de fórmula (I), en un disolvente. La sal formada se separa por los métodos habituales.

20 Estas sales forman igualmente parte de la invención.

Cuando un producto según la invención presenta al menos una función básica libre, puede prepararse sales farmacéuticamente aceptables por reacción entre dicho producto y un ácido mineral u orgánico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen los cloruros, nitratos, sulfatos, hidrogenosulfatos, piosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, acetatos, propionatos, acrilatos, 4-hidroxibutiratos, caprilatos, caproatos, decanoatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, pimelatos, maleatos, fumaratos, citratos, tartratos, lactatos, fenilacetatos, mandelatos, sebacatos, suberatos, benzoatos, ftalatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, xilenosulfonatos, salicilatos, cina-

25
30

matos, glutamatos, aspartatos, glucuronatos, y galacturonatos.

Cuando un producto según la invención presenta al menos una función ácido libre, pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables por reacción entre dicho pro-

ducto y una base mineral u orgánica. Bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de cationes de metales alcalinos o alcalino-térreos, tales como Li, Na, K, Mg, Ca, compuestos amínicos básicos, tales como amoníaco, arginina, histidina, piperidina, morfolina, piperazina, y trietilamina.

- 5 Les productos según la invención que se preparan en forma de sales, principalmente de hidrocloruro, pueden ser desalificados por acción de una base orgánica o mineral según técnicas conocidas.

La invención se describe igualmente por los ejemplos siguientes, dados a modo de ilustración de la invención.

- 10 Los análisis LC/MS (cromatografía de líquidos/espectro de masas) se realizaron en un aparato Micromas modelo LCT conectado a un aparato HP 1100. La abundancia de los productos se midió con ayuda de un detector de barra de diodos HP G1315A en un intervalo de longitudes de onda de 200-600 nm y un detector de dispersión de luz Sedex 65. La adquisición de los espectros de masas se realizó en un intervalo de 180 a 800. Los datos se analizaron utilizando el programa de ordenador Micromas MasLynx. La separación se efectuó sobre una columna Hypersil BDS C18, 3 µm (50 x 4,6 mm), eluyendo con un gradiente lineal de 5 a 90% de acetonitrilo que contenía 0,05% (v/v) de ácido trifluoroacético (TFA) en agua que contenía 0,05% (v/v) de TFA en 3,5 minutos a un caudal de 1 mL/minuto. El tiempo total de análisis, incluyendo el periodo de reequilibrado de la columna, es 7 minutos.

Los espectros de masas (MS) se realizaron en electropulverización (ES⁺) en un aparato Platform II (Micromass). Se describe los principales iones observados.

Los puntos de fusión se midieron en capilares, en un aparato Mettler FP62, intervalo 30°C a 300°C, con una subida de la temperatura de 2°C por minuto.

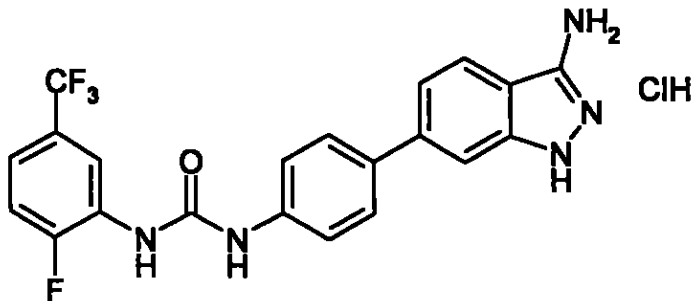
25 Purificación por LC/MS

- Les productos pueden purificarse por LC/MS empleando un sistema Waters Fractions-Lynx compuesto de una bomba con gradiente Waters modelo 600, de una bomba de regeneración Waters modelo 515, de una bomba de dilución Waters Reagent Manager, de un auto-inyector Waters modelo 2700, de dos válvulas Rheodyne modelo Lab-Pro, de un detector de barra de diodos Waters modelo 996, de un espectrómetro de masas Waters modelo ZMD y de un colector de fracciones Gilson modelo 204. El sistema fue controlado por el programa de ordenador Waters FractionLynx. La separa-

- ción se efectuó alternativamente sobre dos columnas Waters Symmetry (C_{18} , $5\mu M$, 19×50 mm, referencia en catálogo 186000210), estando una columna actuando en regeneración por un mezcla agua/acetonitrilo 95/5 (v/v) que contenía 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético, mientras que la otra columna estaba funcionando en separación.
- 5 La elución de las columnas se efectuó empleando un gradiente lineal de 5 a 95% de acetonitrilo que contenía 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético en agua que contenía 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético, a un caudal de 10 mL/minuto. A la salida de la columna de separación, una milésima parte del efluente se separa por un LC Packing Accurate, se diluye con alcohol metílico a un caudal de 0,5 mL/minuto y se envía hacia
- 10 los detectores, a razón de 75 % hacia el detector de barras de diodos, y el 25 % restantes hacia el espectrómetro de masas. El resto del efluente (999/1000) se envía hacia el colector de fracciones donde se elimina el flujo siempre que la masa del producto esperado no se detecte por el programa de ordenador FractionLynx. Las fórmulas moleculares de los productos esperados son proporcionadas por el programa de
- 15 ordenador FractionLynx que pone en funcionamiento la recogida del producto cuando la señal de masa detectada corresponde al ion $[M+H]^+$ y/o al $[M+Na]^+$. En ciertos casos, dependiendo de los resultados de la analítica por LC/MS, cuando se ha detectado un ion intenso correspondiente a $[M+2H]^{++}$, el valor correspondiente a la mitad del peso molecular calculado ($MW/2$) también se proporciona al programa de ordenador
- 20 FractionLynx. En estas condiciones, también se pone en funcionamiento la recogida cuando se detectan las señales de masa del ion $[M+2H]^{++}$ y/o $[M+Na+H]^{++}$. Los productos se recogieron en tubos de vidrio tarados. Después de la recogida, los disolventes se evaporaron, en un evaporador centrífugo Savant AES 2000 o Genevac HT8 y se determinaron los pesos de los productos por pesada de los tubos después de la eva-
- 25 poración de los disolventes.

Ejemplo 1

Hidrocioruro de 1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.



El hidrocloreuro de 1-[4-(3-amino-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea se obtiene por hidrólisis con ácido clorhídrico al 37% (4,2 mL) en etanol a reflujo durante 24 horas de 0,4 g de 1-(4-{3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il)-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea. La mezcla reaccionante se concentra bajo presión reducida para dar un residuo que se agita con 10 mL de acetonitrilo y luego se recristaliza en 7 mL de metanol en caliente. Después de filtración y secado bajo vacio, se obtienen 70 mg de hidrocloreuro de 1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea, cuyas características son las siguientes:

10 Espectro IR (KBr): 3413; 1656; 1550; 1442; 1340; 1117 & 816 cm^{-1} .

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm): De 7,38 a 7,45 (m, 2H); de 7,49 a 7,56 (m, 2H); 7,60 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,70 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,65 (dd ancho, $J = 2,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 8,98 (d ancho, $J = 2,0$ Hz, 1H); 9,42 (s, 1H).

15 Espectro de masas (ES^+): $m/z = 430$ [MH^+].

1-(4-{3-[(Tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il)-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.

A una solución de 1,72 g de hidrocloreuro de 6-(4-amino-fenil)-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol, 0,65 mL de trietilamina en 70 mL de tetrahidrofurano se añaden lentamente 0,67 mL de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilisocianato bajo atmósfera de argón. La mezcla reaccionante se agita 3,5 horas a 24°C y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de desarrollo rápido sobre columna de sílice (60; 35-70 μM), eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (97/3 en volumen) para dar 0,4 g de 1-(4-{3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il)-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea, cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 540$ [MH^+]

Hidrocloreuro de 6-(4-amino-fenil)-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol

A una solución de 4,2 g de 6-(4-terc.butoxi-carbonilamino-fenil)-1-[3-(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol en 30 mL de metanol se añaden 12 mL de dioxano clorhídrico 4N. La mezcla reaccionante se agita durante 14 horas a una temperatura próxima a 20°C , y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo sólido se agita

con 25 mL de éter isopropílico, se filtra y se seca mediante filtración con succión para dar 3,45 g de hidrocloruro de 6-(4-amino-fenil)-1-[3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol, cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 335 [MH^+]$

5 6-(4-Terc.butoxi-carbonilamino-fenil)-1-[3-(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol.

A una solución de 6 g de 6-bromo-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-3-[(tiofen-3-il)carbonilamino]-indazol en 350 mL de dioxano se añaden 4,93 g de ácido 4-(terc.butiloxycarbonilamino)-fenil-borónico. Después se añade una solución de 4,12 g de carbonato de sodio en 90 mL de agua y luego 1,93 g de tetrakis-trifenilfosfina-
10 paladio. La mezcla reaccionante se agita 4 horas a 90°C y luego se vierte en 120 mL de agua destilada. Después de extracción con acetato de etilo y luego lavado con una solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se concentra bajo presión reducida para dar 13,18 g de un sólido que se purifica por cromatografía de desarrollo rápido sobre columna de sílice (60; 35-70 μM), eluyendo con un mezcla ciclohexano/acetato de etilo (60/40 en volumen) para dar 4,2 g de 6-(4-terc.butoxi-carbonilamino-fenil)-1-[3-(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol, cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 435 [MH^+]$

6-Bromo-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-3-[(tiofen-2-il)carbonilamino]-indazol.

20 A una solución de 10 g de 6-bromo-3-amino-1H-indazol en 250 mL de piridina se añaden 13,8 g de cloruro del ácido tiofeno-3-carboxílico. La mezcla reaccionante se agita bajo atmósfera de argón durante 16 horas a una temperatura próxima a 25°C, después se vierte en 400 mL de agua. La suspensión se filtra luego, se lava con 2 x 80 mL de agua, se filtra con succión y se seca para dar 19,27 g de 6-bromo-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-3-[(tiofen-2-il)carbonilamino]-indazol, cuyas características son las siguientes:
25

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 433 [MH^+]$

6-Bromo-3-amino-1H-indazol.

A una solución de 10 g de 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo en 300 mL de etanol se añaden 7,29 mL de hidrato de hidrazina. La mezcla reaccionante se agita durante 22 horas a reflujo, y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se
30

- 20 -

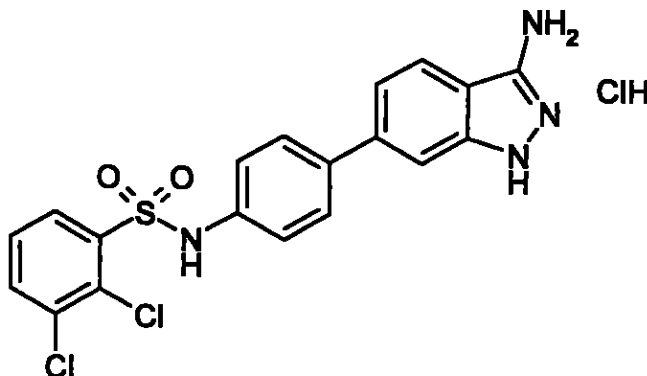
agita durante 30 minutos en 200 mL de agua destilada. El sólido en suspensión se filtra, se lava con agua y se filtra con succión. Después de secado bajo vacío se obtienen 10 g de 6-bromo-3-amino-1H-indazol, cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 213 [MH^+]$.

5 Punto de fusión: 249°C

Ejemplo 2

Hidrocioruro de 1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-fenil]-2,3-diclorobenceno-sulfonamida.



- 10 El hidrocioruro de 1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-fenil]-2,3-diclorobenceno-sulfonamida se obtiene por hidrólisis con ácido clorhídrico al 37% (5 mL en 40 mL de etanol, a reflujo durante 24 horas, de 0,54 g de {6-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-indazol-3-il}-amida del ácido 3-tiofenocarboxílico. La mezcla reaccionante se concentra bajo presión reducida para dar un residuo que se agita con 10 mL de acetonitrilo. Después de filtración y lavado con 10 mL de éter isopropílico, se obtienen 0,46 g de hidrocioruro de 1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida, cuyas características son las siguientes:

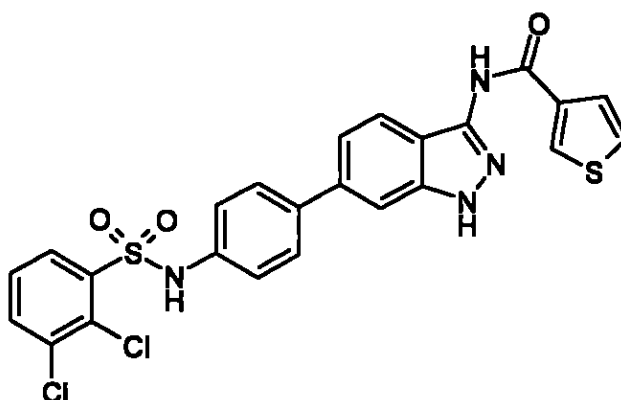
Espectro IR (KBr): 3426; 3134; 2902; 2711; 1659; 1404; 1164; 924; 705 & 593 cm^{-1}

- 20 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$, δ en ppm): 7,21 (d ancho, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,29 (d ancho, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,44 (s ancho, 1H); 7,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,62 (d ancho, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,93 (dd, $J = 1,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 8,09 (dd, $J = 1,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 10,95 (s ancho, 1H); de 11,9 a 12,4 (m muy extendido, 1H).

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 433 [MH^+]$.

Ejemplo 3

{6-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-indazol-3-il}-amida del ácido 3-tiofenocarboxílico.



- 5 A una solución de 1,72 g de hidrocloreuro de 6-(4-amino-fenil)-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol en 69 mL de piridina se añade a 0°C una solución de 1,14 g de cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo en 23 mL de diclorometano. La mezcla reaccionante se agita durante 3 horas a una temperatura próxima a 20°C y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo seco se diluye en acetato de etilo, se lava con
- 10 agua y luego se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se concentra bajo presión reducida. El merengue obtenido se purifica cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol/acetonitrilo (96/2/2 en volumen) para dar 0,69 g de la {6-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-indazol-3-il}-amida del ácido 3-tiofenocarboxílico, cuyas características son las siguientes:

- 15 Espectro IR (KBr): 3388; 3274; 3107; 1656; 1528; 1404; 1268; 1167; 737; 705 & 598 cm^{-1}

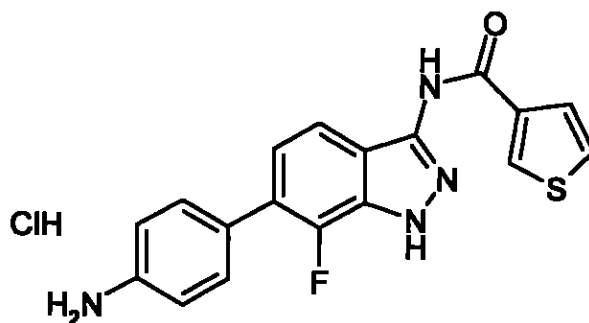
- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm): 7,20 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,29 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); de 7,52 a 7,59 (m, 2H); 7,62 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,67 (dd, $J = 2,5$ y $5,0$ Hz, 1H); 7,71 (dd, $J = 1,5$ y $5,0$ Hz, 1H); 7,78 (d, $J =$
- 20 9,0 Hz, 1H); 7,92 (dd, $J = 1,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 8,09 (dd, $J = 1,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 8,44 (dd, $J = 1,5$ y $2,5$ Hz, 1H); 10,65 (s ancho, 1H); 10,9 (m extendido, 1H); 12,8 (s ancho, 1H).

Punto de fusión: 196°C.

Espectro de masas (EI): $m/z = 542$ [M^{+}].

Ejemplo 4

Hidrocioruro de 6-(4-amino-fenil)-7-fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol.



- 5 A una solución de 0,63 g de 6-(4-terc.butoxi-carbonilamino-fenil)-1-[3-(tiofen-3-il)-carbonilamino]-7-fluoro-1H-indazol en 20 mL de metanol se añaden 1,74 mL de dioxano clorhídrico 4N. La mezcla reaccionante se agita durante 14 horas a una temperatura próxima a 20°C, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo sólido se agita con 10 mL de éter isopropílico, se filtra y se seca mediante filtrado con succión para dar 0,52 g de hidrocioruro de 6-(4-amino-fenil)-1-[3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-7-fluoro-1H-indazol, cuyas características son las siguientes:

Espectro IR (KBr)

2932; 1728; 1607; 1519; 1504; 1432; 1380; 1288; 1194; 1091; 914; 758 y 701 cm⁻¹.

- Espectro de RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, δ en ppm): 7,18 (dd, J = 7,5 y 8,5 Hz, 1H);
 15 7,33 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,62 a 7,76 (m, 5H); 8,49 (m, 1H); 10,9 (s, 1H); de 13,3 a 13,6 (m muy extendido, 1H)

6-(4-Terc.butoxi-carbonilamino-fenil)-1-[3-(tiofen-3-il)-carbonilamino]-7-fluoro-1H-indazol.

- A una solución de 0,54 g de 6-(4-terc.butoxi-carbonilamino-fenil)-3-amino-7-fluoro-1H-indazol en 10 mL de piridina se añaden a 15°C, 0,23 g de 3-clorocarboniltiofeno. La
 20 mezcla reaccionante se agita 12 horas a una temperatura próxima a 20°C y luego se diluye en 50 mL de diclorometano y se lava con 4 x 50 mL de agua destilada. La fase orgánica se concentra luego bajo presión reducida. El residuo sólido obtenido se agita con 10 mL de éter isopropílico, se filtra y se seca mediante filtrado con succión para

dar 0,63 g de 6-(4-amino-fenil)-1-[3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-7-fluoro-1H-indazol, cuyas características son las siguientes:

Espectro IR (KBr): 3248; 2977; 1723; 1658; 1591; 1533; 1342; 1238; 1160; 1052 y 805 cm^{-1} .

- 5 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm): 1,52 (s, 9H); 7,17 (dd, $J = 6,5$ y 8,5 Hz, 1H); 7,56 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); de 7,59 a 7,65 (m, 3H); 7,70 (dd, $J = 3,0$ y 5,0 Hz, 1H); 7,74 (dd, $J = 1,5$ y 5,0 Hz, 1H); 8,50 (dd, $J = 1,5$ y 3,0 Hz, 1H); 9,52 (s, 1H); 10,8 (s, 1H); 13,4 (s ancho, 1H).

3-Amino-7-fluoro-6-(4-terc.butoxi-carbonilamino-fenil)-1H-indazol.

- 10 A una solución de 0,8 g de 2,3-difluoro-4-(4-terc.butoxicarbonilamino-fenil)-benzonitrilo en 25 mL de etanol absoluto se añaden 0,35 mL de hidrato de hidrazina. La mezcla reaccionante se agita 19 horas a reflujo del disolvente y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo sólido se agita con 25 mL de agua destilada, se filtra y se lava con 2x5 mL de diclorometano. Después de filtración con succión, se obtienen 0,54 g de 3-amino-7-fluoro-6-(4-terc.butoxi-carbonilamino-fenil)-1H-indazol, cuyas características son las siguientes:

Espectro IR (KBr): 3422; 3374; 2981; 1732; 1612; 1530; 1368; 1222; 1159; 1050; 844 y 806 cm^{-1} .

- 20 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm): 1,52 (s, 9H); 5,50 (s, 2H); 6,98 (dd, $J = 6,5$ y 8,5 Hz, 1H); de 7,48 a 7,61 (m, 5H); 9,48 (s, 1H); 11,9 (s ancho, 1H)

2,3-Difluoro-4-(4-terc.butoxicarbonilamino-fenil)-benzonitrilo.

- 25 A una solución de 2,3-difluoro-4-trifluorometilsulfonilo-benzonitrilo en 60 mL de dioxano se añaden, bajo atmósfera de argón, 1,24 g de ácido 4-(terc.butiloxycarbonilamino)-fenil-borónico. Luego se añade una solución de 1,03 g de carbonato de sodio en 15 mL de agua y luego 0,48 g de tetrakis-trifenilfosfina-paladio. La mezcla reaccionante se agita 3 horas a 90°C, y luego se vierte en 80 mL de agua destilada. Después de extracción con acetato de etilo y luego lavado con una solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se concentra bajo presión reducida para dar 0,8 g de 2,3-difluoro-4-(4-terc.butoxicarbonilamino-fenil)-benzonitrilo, cuyas características son las siguientes:
- 30

Espectro IR (KBr): 3345; 2981; 2247; 1719; 1595; 1532; 1470; 1409; 1325; 1239; 1158; 1057; 898; 825; 665 y 522 cm^{-1} .

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 331 [\text{MH}^+]$.

2,3-difluoro-4-trifluorometilsulfonilo-benzonitrilo.

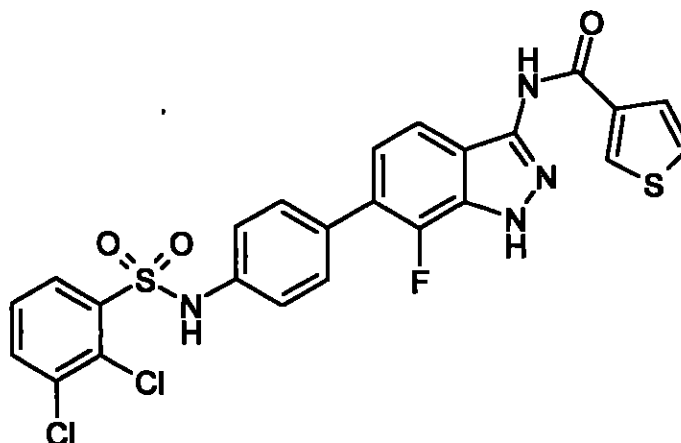
- 5 A una solución de 2 g de 2,3-difluoro-4-hidroxibenzonitrilo en 20 mL de dimetilformamida se añaden 0,43 g de hidruro de sodio en pequeñas cantidades. Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añaden 4,84 g de N-feniltrifluorometanosulfonimida. Después de 10 horas de agitación a temperatura próxima a 20°C, la mezcla reaccionante se vierte en 100 mL de agua destilada y se
- 10 extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y luego se concentra bajo presión reducida para dar 3,68 g de un aceite que se purifica por cromatografía de desarrollo rápido sobre columna de sílice (60; 35-70 μM), eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (92/8 en volumen). Se obtienen 0,52 g de 2,3-difluoro-4-trifluorometilsulfonilo-benzonitrilo, cuyas características son las siguientes:
- 15

Espectro IR (KBr): 2245; 1497; 1442; 1232; 1138; 1035; 960; 834 y 603 cm^{-1} .

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 288 [\text{MH}^+]$.

Elemplo 5

- 20 {6-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-7-fluorofenil]-1H-indazol-3-il}-amida del ácido 3-tiofenocarboxílico.



- 25 -

Se añade a 0°C una solución de hidrocloreuro de 6-(4-amino-fenil)-7-fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol en 20 mL de piridina a una solución de 0,315 g de cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo en 6,5 mL de diclorometano. La mezcla reaccionante se agita durante 16 horas a una temperatura próxima a 20°C, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo seco se diluye en diclorometano, se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio y luego se concentra bajo presión reducida. El merengue obtenido se purifica por cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol/acetonitrilo (96/2/2 en volumen) para dar 0,2 g de la {6-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-7-fluorofenil]-1H-indazol-3-il}-amida del ácido 3-tiofenocarboxílico, cuyas características son las siguientes:

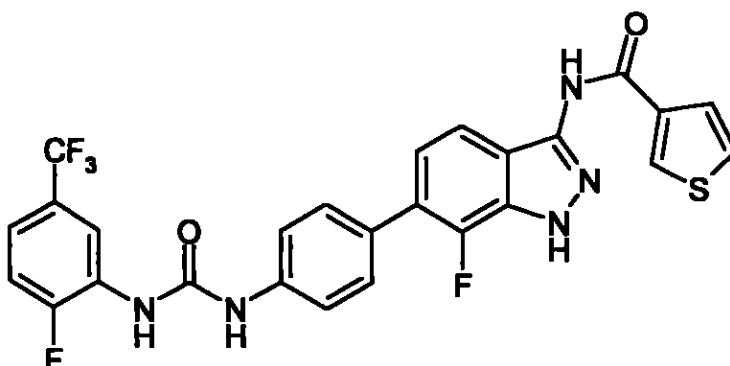
Espectro IR (KBr): 3421; 1659; 1527; 1405; 1340; 1166; 1091; 913; 739; 705 & 598 cm^{-1} .

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm): 7,10 (dd, $J = 6,5$ y $8,5$ Hz, 1H); 7,21 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,51 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); de 7,53 a 7,62 (m, 2H); 7,67 (dd, $J = 2,5$ y $5,0$ Hz, 1H); 7,71 (dd, $J = 1,5$ y $5,0$ Hz, 1H); 7,92 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,10 (dd, $J = 1,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 8,46 (dd, $J = 1,5$ y $2,5$ Hz, 1H); 10,75 (s ancho, 1H); 11,0 (m extendido, 1H); 13,35 (s ancho, 1H).

Espectro MS (EI): $m/z = 560$ [M^{+*}].

Ejemplo 6

1-(4-{7-fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.



A una solución de 0,88 g de hidrocloreuro de 6-(4-amino-fenil)-7-fluoro-1-[3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol en 80 mL de tetrahidrofurano, se añaden 0,46 g de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil-isocianato y 0,636 mL de trietilamina. La mezcla reaccionante se

89
84

- 28 -

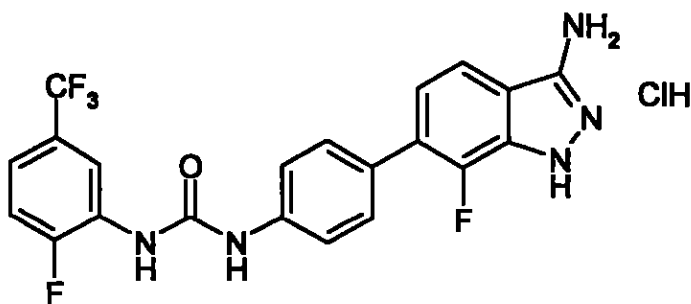
agita durante 12 horas a una temperatura próxima a 20°C, y luego se concentra bajo presión reducida. Después de purificación por cromatografía de desarrollo rápido sobre columna de sílice (60; 35-70 μ M), eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetonitrilo/metanol (96/2/2 en volumen) se obtienen 0,51 g de 1-(4-{7-fluoro-3-
5 [(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea, cuyas características son las siguientes:

Espectro IR (KBr): 3418; 1659; 1608; 1542; 1442; 1339; 1264; 1200; 1122; 741 y 614 cm^{-1}

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm): 7,20 (dd, $J = 7,5$ y $9,0$ Hz, 1H);
10 7,42 (m, 1H); 7,53 (dd, $J = 9,0$ y $10,5$ Hz, 1H); de 7,60 a 7,72 (m, 6H); 7,74 (dd, $J = 1,0$ y $5,0$ Hz, 1H); 8,49 (dd, $J = 1,0$ y $3,0$ Hz, 1H); 8,65 (dd, $J = 2,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 9,04 (m ancho, 1H); 9,44 (s ancho, 1H); 10,8 (s ancho, 1H); 13,4 (s muy ancho, 1H).

Ejemplo 7

Hidrocloreto de 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-
15 trifluorometil-fenil)-urea.



El hidrocloreto de 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-
trifluorometil-fenil)-urea se obtiene por hidrólisis con ácido clorhídrico al 37% (4,2 mL)
en etanol a reflujo durante 24 horas de la 1-(4-{7-fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-
20 1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea. La mezcla reaccionante se
concentra bajo presión reducida para dar un residuo que se agita con 15 mL de aceto-
nitrilo. Después de filtración y secado bajo vacío se obtienen 0,38 g de hidrocloreto de
1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea, cu-
yas características son las siguientes:

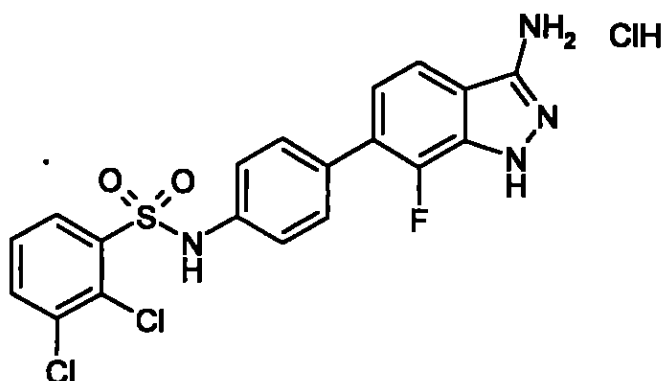
Espectro IR (KBr): 3327; 3168; 1653; 1601; 1544; 1443; 1342; 1322; 1187; 1117;
25 1070; 809 y 615 cm^{-1} .

- 27 -

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm): 7,08 (dd, $J = 6,5$ y $8,0$ Hz, 1H); 7,42 (m, 1H); de 7,49 a 7,65 (m, 6H); 8,65 (dd, $J = 2,5$ y $7,0$ Hz, 1H); 8,99 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 9,40 (s, 1H); de 11,8 a 12,5 (m muy extendido), 1H.

Ejemplo 8

- 5 Hidrocloruro de 1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-7-fluorofenil]-2,3-diclorobencenosulfonamida.



- El hidrocloruro de 1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-7-fluorofenil]-2,3-diclorobencenosulfonamida se obtiene por hidrólisis con ácido clorhídrico al 37% (1,36 mL) en 11 mL de etanol a reflujo durante 16 horas de 0,15 g de {6-[4-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-7-fluorofenil]-1H-indazol-3-il}-amida del ácido 3-tiofenocarboxílico. La mezcla reaccionante se concentra bajo presión reducida para dar un residuo que se agita con 5 mL de acetonitrilo. Después de filtración, se obtienen 90 mg de hidrocloruro de 1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-7-fluorofenil]-2,3-diclorobencenosulfonamida, cuyas características son las siguientes:

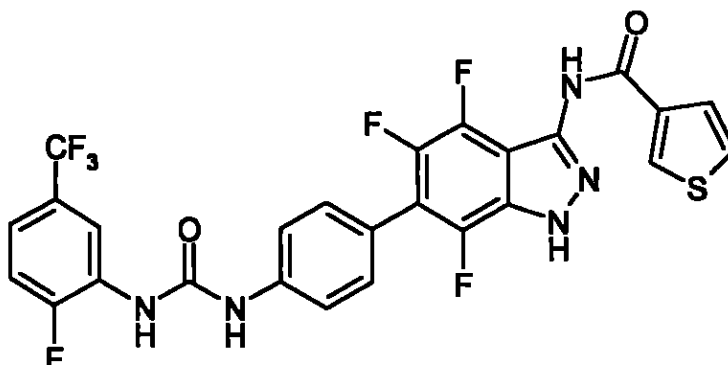
Espectro IR (KBr): 3435; 1656; 1507; 1404; 1164; 1139; 912; 704 & 593 cm^{-1} .

- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm): 7,00 (dd, $J = 6,5$ y $8,5$ Hz, 1H); 7,22 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,50 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); de 7,54 a 7,62 (m, 2H); 7,94 (dd, $J = 1,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 8,10 (dd, $J = 1,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 11,0 (s ancho, 1H).

Espectro MS (EI): $m/z = 450$ [M^{+*}].

Ejemplo 9

1-(4-{4,5,7-Trifluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.



A una solución de 0,175 g de hidrocloreto de 6-(4-amino-fenil)-4,5,7-trifluoro-1-[3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol en 10 mL de tetrahidrofurano, se añaden 84,5 mg de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil-isocianato y 58 mL de trietilamina. La mezcla reaccionante se agita durante 16 horas a una temperatura próxima a 20°C y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se agita en 15 mL de acetato de etilo, luego se filtra y se seca mediante filtración con succión para dar 29 mg de 1-(4-{4,5,7-trifluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea, cuyas características son las siguientes:

10 Espectro IR (KBr)

3288; 1686; 1635; 1535; 1440; 1319; 1126 & 992 cm^{-1}

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm): 7,41 (m, 1H); de 7,48 a 7,57 (m, 3H); de 7,60 a 7,70 (m, 4H); 8,41 (s ancho, 1H); 8,63 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 9,01 (m ancho, 1H); 9,43 (s ancho, 1H); 10,6 (m extendido, 1H); de 13,6 a 14,0 (m muy extendido, 1H).

15

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 594$ [MH^+].

Hidrocloreto de 6-(4-amino-fenil)-4,5,7-trifluoro-1-[3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol.

A una solución de 0,65 g de 6-(4-terc.butoxi-carbonilamino-fenil)-1-[3-(tiofen-3-il)-carbonilamino]-4,5,7-trifluoro-1H-indazol en 10 mL de metanol se añaden 1,66 mL de dioxano clorhídrico 4N. La mezcla reaccionante se agita durante 48 horas a una temperatura próxima a 20°C, luego se filtra y se seca mediante filtración con succión para dar 0,21 g de hidrocloreto de 6-(4-amino-fenil)-1-[3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-4,5,7-trifluoro-1H-indazol, cuyas características son las siguientes:

25 Espectro de masas (ES^+): $m/z = 389$ [MH^+].

6-(4-Terc.butoxi-carbonilamino-fenil)-1-[3-(tiofen-3-il)-carbonilamino]-4,5,7-trifluoro-1H-indazol.

- 5 A una solución de 0,5 g de 6-bromo-1-[3-[(tiofen-3-il)carbonilamino]-4,5,7-trifluoro-1-H-indazol en 40 mL de dioxano se añaden 0,31 g de ácido 4-(terc.butiloxlcarbonilamino)-fenil-borónico. Se añade una solución de 0,42 g de carbonato de sodio en 5 mL de agua y luego 0,184 g de tetrakis-trifenilfosfina-paladio. La mezcla reaccionante se agita 42 horas a 90°C, luego se vierte en 40 mL de agua destilada. Después de extracción con diclorometano y luego lavado con una solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se concentra bajo presión reducida para dar un sólido que se purifica por
- 10 cromatografía de desarrollo rápido sobre columna de sílice (60; 35-70 μ M), eluyendo con un mezcla ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen) para dar 0,65 g de 6-(4-terc.butoxi-carbonilamino-fenil)-1-[3-(tiofen-3-il)-carbonilamino]-4,5,7-trifluoro-1H-indazol, cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 489 [MH^+]$.

- 15 6-Bromo-1-[3-[(tiofen-3-il)carbonilamino]-4,5,7-trifluoro-1-H-indazol.

- Una solución de 1,8 g de 6-bromo-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-3-[(tiofen-3-il)carbonilamino]-4,5,7-trifluoroindazol en 130 mL de dioxano se añade a 1,1 g de carbonato de sodio en solución en 45 mL de agua. La mezcla reaccionante se calienta 4 horas a 90°C, luego se concentra bajo presión reducida para dar un sólido que se purifica por cromatografía de desarrollo rápido sobre columna de sílice (60; 35-70 μ M), eluyendo con un mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (85/15 en volumen) para dar 0,32 g de 6-bromo-1-[3-[(tiofen-3-il)carbonilamino]-4,5,7-trifluoro-1-H-indazol, cuyas características son las siguientes:
- 20

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 377 [MH^+]$.

- 25 6-Bromo-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-3-[(tiofen-3-il)carbonilamino]-4,5,7-trifluoroindazol.

- A una solución de 3 g de 6-bromo-3-amino-4,5,7-1H-indazol en 60 mL de piridina, se añaden 3,3 g de cloruro del ácido tiofeno-3-carboxílico. La mezcla reaccionante se agita bajo atmósfera de argón durante 16 horas a una temperatura próxima a 25°C, y luego se vierte en 120 mL de agua. La suspensión se lava con 2 x 100 mL de diclorometano y luego se filtra, y se seca mediante filtración con succión para dar 1,85 g de 6-bromo-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-3-[(tiofen-3-il)carbonilamino]-4,5,7-trifluoroindazol, cuyas características son las siguientes:
- 30

- 30 -

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 487 [MH^+]$.

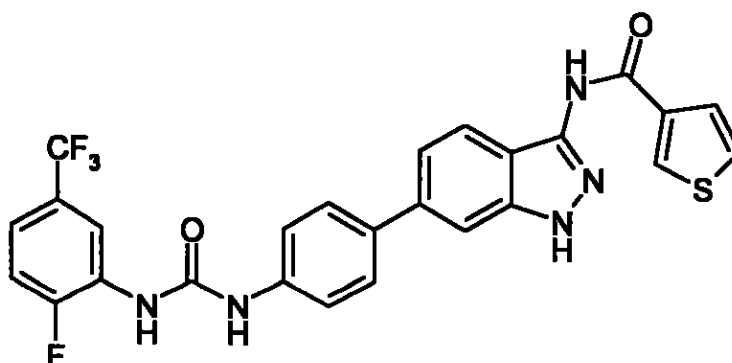
6-Bromo-3-amino-4,5,7-1H-indazol.

- 5 A una solución de 5 g de 4-bromo-2,3,5,6-tetrafluoro-benzonitrilo en 90 mL de etanol se añaden 9,7 mL de hidrato de hidrazina. La mezcla reaccionante se agita durante 17 horas a reflujo y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se agita durante 30 minutos en 80 mL de agua destilada. El sólido en suspensión se filtra, se lava con agua y se seca filtra con succión, luego se tritura en 200 mL de éter etílico y se filtra para dar 1,03 g de 6-bromo-3-amino-4,5,7-1H-indazol, cuyas características son las siguientes:

- 10 Espectro de masas (ES^+): $m/z = 267 [MH^+]$.

Ejemplo 10

1-(4-{3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.



- 15 Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 1, se obtiene la 1-(4-{3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de un sólido amarillo, cuyas características son las siguientes:

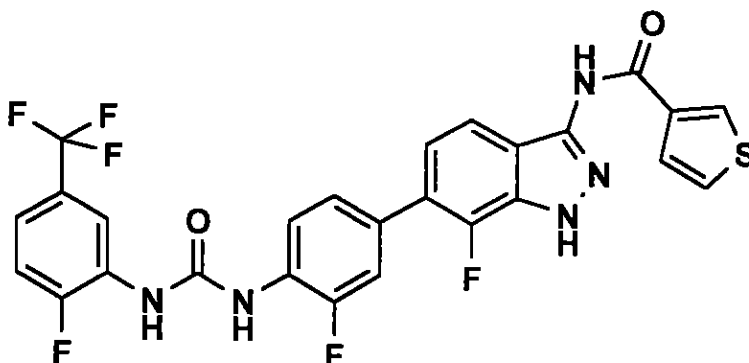
Espectro IR (KBr): 3408; 1656; 1536; 1441; 1339; 1265; 1118 & 808 cm^{-1} .

- 20 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$, δ en ppm): 7,39 (dd, $J = 1,5$ y $9,0$ Hz, 1H); 7,41 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,51 (dd, $J = 8,5$ y $11,0$ Hz, 1H); de 7,55 a 7,78 (m, 7H); 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,47 (dd, $J = 1,5$ y $3,0$ Hz, 1H); 8,63 (dd, $J = 2,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 8,98 (m extendido, 1H); 9,35 (m extendido, 1H); 10,7 (s ancho, 1H); 12,8 (m extendido, 1H).

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 540 [MH^+]$.

Ejemplo 11

1-(4-{7-fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.



5

A una solución de 0,610 g de hidrocloreto de (7-fluoro-6-{3-fluoro-4-aminofenil}-1H-indazol-3-il)-tiofeno-3-carboxamida en 30 mL de tetrahidrofurano, se añaden 0,3 g de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil-isocianato y 0,211 mL de trietilamina. La mezcla reaccionante se agita durante 12 horas a una temperatura próxima a 20°C y luego se concentra bajo presión reducida. Después de purificación por cromatografía de desarrollo rápido sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (50/50 en volumen) se obtienen después de evaporación de los disolventes 0,287g de un polvo amarillo que se recristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 0,154 g de 1-(4-{7-fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN ^1H a 300 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DPX-300 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm:

7,21 (dd, $J = 6,5$ y $8,5$ Hz, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,50 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,59 (d ancho, $J = 12,0$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,69 (dd, $J = 2,5$ y $5,0$ Hz, 1H); 7,72 (dd, $J = 1,5$ y $5,0$ Hz, 1H); 8,32 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,48 (m ancho, 1H); 8,67 (dd, $J = 2,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 9,34 (m extendido, 1H); 9,46 (m extendido, 1H); 10,8 (m muy extendido, 1H); 13,45 (m muy extendido, 1H).

Espectro IR (KBr): 3435; 1706; 1547; 1442; 1341; 1265; 1200; 1127 & 822 cm^{-1} .

25

Espectro de masas (ES⁺): $m/z = 576$ [MH⁺].

(7-Fluoro-6-{3-fluoro-4-aminofenil}-1H-indazol-3-il)-tiofeno-3-carboxamida:

5 A una solución de 0,99 g de (7-fluoro-6-{3-fluoro-4-terc.butiloxycarbonilaminofenil}-1H-indazol-3-il)-tiofeno-3-carboxamida en 30 mL de metanol se añaden a temperatura ambiente 2,63 mL de solución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. La mezcla reaccio-
nante se calienta 4 horas a 40°C y luego se concentra hasta sequedad bajo presión
reducida. El sólido obtenido se tritura en éter isopropílico y se filtra. Después de seca-
do bajo vacío se obtienen 0,99 g de (7-fluoro-6-{3-fluoro-4-aminofenil}-1H-indazol-3-il)-
tiofeno-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo, cuyas características son las
10 siguientes:

Espectro de masas (EI): $m/z = 370$ [M⁺].

(7-Fluoro-6-{3-fluoro-4-terc.butiloxycarbonilaminofenil}-1H-indazol-3-il)-tiofeno-3-carboxamida:

15 A una solución de 1,5 g de [4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-2-fluoro-fenil]-carbamato de terc.butilo en 34 mL de piridina se añaden, a 15°C, 0,61 g de cloruro de tiofeno-3-carbonilo. La mezcla reaccionante se agita 18 horas, después se vierte sobre agua destilada, se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava varias veces con agua destilada, luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se
seca sobre sulfato de magnesio y luego se concentra hasta sequedad bajo presión re-
ducida. Se obtienen 1,58 g de (7-fluoro-6-{3-fluoro-4-terc.butiloxycarbonilaminofenil}-
1H-indazol-3-il)-tiofeno-3-carboxamida en forma de un sólido crema, cuyas caracte-
rísticas son las siguientes:

Espectro de masas (EI): $m/z = 470$ [M⁺].

[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-2-fluoro-fenil]-carbamato de terc.butilo:

25 A una solución de 1,49 g de (4'-ciano-3,2',3'-trifluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc.butilo en 40 mL de etanol se añaden 2,14 g de hidrato de hidrazina y luego se ca-
lienta a reflujo durante 18 horas. El medio reaccionante se concentra hasta sequedad
bajo presión reducida, se recoge con agua destilada, el sólido así obtenido se filtra y
luego se seca. Se obtienen 1,5 g de [4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-2-fluoro-
fenil]-carbamato de terc.butilo en forma de un sólido blanco, cuyas características son
30 las siguientes:

Espectro de masas (EI): $m/z = 360 [M^+]$.

(4'-Ciano-3,2',3'-trifluoro-bifenil-4-il)-carbarnato de terc.butilo:

A una solución de 3,75 g de trifluoro-metanosulfonato de 4-ciano-2,3-difluoro-fenilo en 220 mL de dioxano se añaden a temperatura ambiente 5 g de ácido N-Boc 4-amino-3-fluorofenil-borónico, 3,87 g de carbonato de sodio en solución en 56 mL de agua destilada y luego 1,81 g de tetrakis-trifenilfosfina-paladio. La mezcla reaccionante se calienta 3 horas a reflujo, luego se vierte, después de enfriamiento, sobre agua destilada. Esta mezcla se extrae por acetato de etilo, la fase orgánica se decanta, se lava varias veces con agua destilada, luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y luego se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido obtenido se cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 90/10 en volumen). Después de evaporación hasta sequedad bajo presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 0,75 g de (4'-ciano-3,2',3'-trifluoro-bifenil-4-il)-carbarnato de terc.butilo en forma de un sólido rosa pálido, cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (EI): $m/z = 348 [M^+]$.

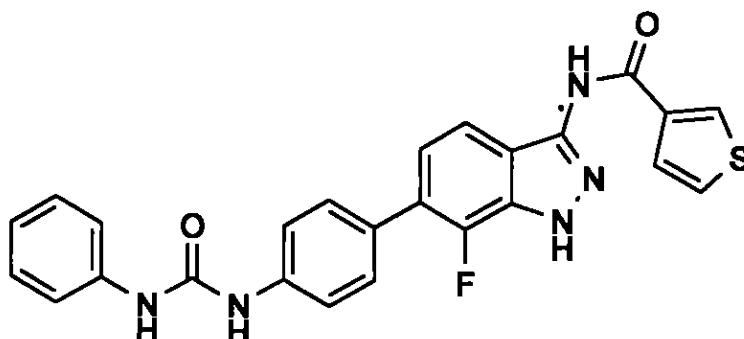
Trifluoro-metanosulfonato de 4-ciano-2,3-difluoro-fenilo:

A una solución de 5 g de 2,3-difluoro-4-hidroxibenzonitrilo en 60 mL de dimetilformamida se añaden a temperatura ambiente 1,05 g de hidruro de sodio al 75%, y luego 12,09 g de N-fenil-trifluorometano-sulfonimida. La mezcla reaccionante se agita 18 horas a temperatura ambiente y luego se vierte sobre agua destilada. Esta mezcla se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se decanta, se lava varias veces con agua destilada, luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, y luego se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido obtenido se cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 80/20 en volumen). Después de evaporación hasta sequedad bajo presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 3,34 g de trifluoro-metanosulfonato de 4-ciano-2,3-difluoro-fenilo en forma de un aceite móvil, cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (EI): $m/z = 287 [M^+]$.

Ejemplo 12

1-(4-{7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-fenil-urea.



Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 6, se obtiene la 1-(4-{7-fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-fenil-urea en forma de un sólido amarillo, cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN ^1H a 300 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DPX-300 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm:

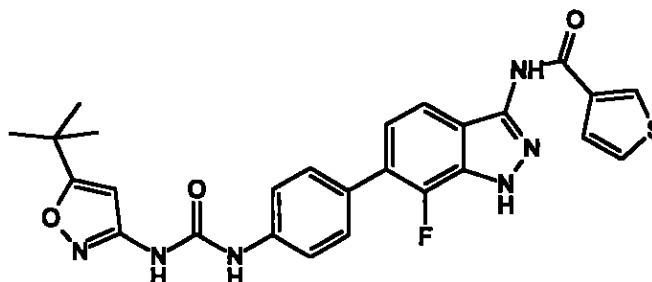
6,99 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,19 (dd, $J = 6,5$ y $8,5$ Hz, 1H); 7,30 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,49 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 2H); de 7,52 a 7,65 (m, 5H); 7,69 (dd, $J = 3,0$ y $5,0$ Hz, 1H); 7,72 (d ancho, $J = 5,0$ Hz, 1H); 8,48 (m ancho, 1H); 8,83 (s ancho, 1H); 8,95 (s ancho, 1H); 10,8 (s ancho, 1H); 13,35 (s ancho, 1H).

Espectro IR (KBr): 3396; 1650; 1597; 1532; 1498; 1234; 742 & 693 cm^{-1} .

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 472$ [MH^+]

15 Ejemplo 13

1-(4-{7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(5-terc.butilisoxazol-3-il)-urea.



Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 6, se obtiene la 1-(4-{7-fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(5-terc.butil-isoxazol-3-il)-urea en forma de un sólido amarillo, cuyas características son las siguientes:

5 Espectro de RMN ^1H a 300 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DPX-300 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm:

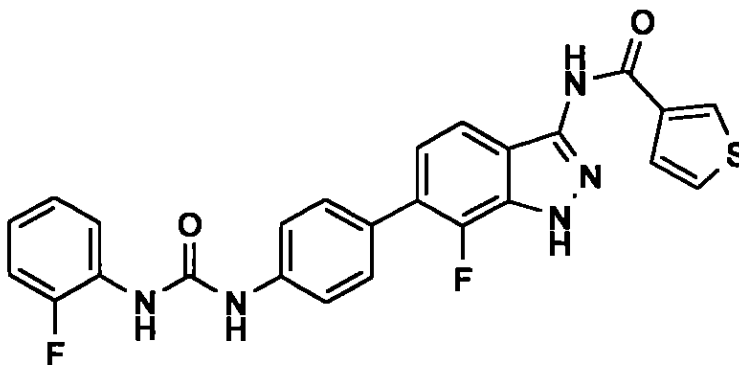
1,30 (s, 9H); 6,52 (s, 1H); 7,18 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); de 7,52 a 7,64 (m, 5H); 7,68 (dd, $J = 3,0$ y $5,0$ Hz, 1H); 7,72 (d ancho, $J = 5,0$ Hz, 1H); 8,48 (m ancho, 1H); 9,19 (m extendido, 1H); 9,72 (m extendido, 1H); 10,8 (s ancho, 1H); 13,35 (m extendido, 1H).

10 Espectro IR (KBr): 3434; 1607; 1531; 1277; 803 & 741 cm^{-1} .

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 519$ [MH^+].

Ejemplo 14

1-(4-{7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-Indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-fenil)-urea.



15

Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 6, se obtiene la 1-(4-{7-fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-fenil)-urea en forma de un sólido amarillo, cuyas características son las siguientes:

20 Espectro de RMN ^1H a 300 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DPX-300 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm:

7,02 (m, 1H); de 7,10 a 7,30 (m, 3H); de 7,52 a 7,65 (m, 5H); 7,68 (dd, $J = 3,0$ y $5,0$ Hz, 1H); 7,72 (d ancho, $J = 5,0$ Hz, 1H); 8,18 (dt, $J = 2,0$ y $8,5$ Hz, 1H); 8,47

- 36 -

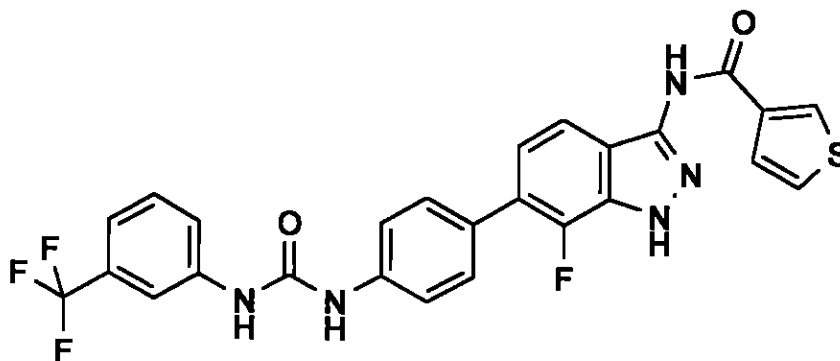
(m ancho, 1H); 8,65 (m ancho, 1H); 9,30 (s ancho, 1H); 10,8 (m extendido, 1H); 13,35 (m extendido, 1H).

Espectro IR (KBr): 3267; 1650; 1598; 1532; 1455; 1249; 1184 & 746 cm^{-1} .

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 490$ [MH^+].

5 Ejemplo 15

1-(4-{7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(5-trifluorometil-fenil)-urea.



- Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 6, se obtienen la 1-(4-{7-fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN ^1H a 300 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DPX-300 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm:

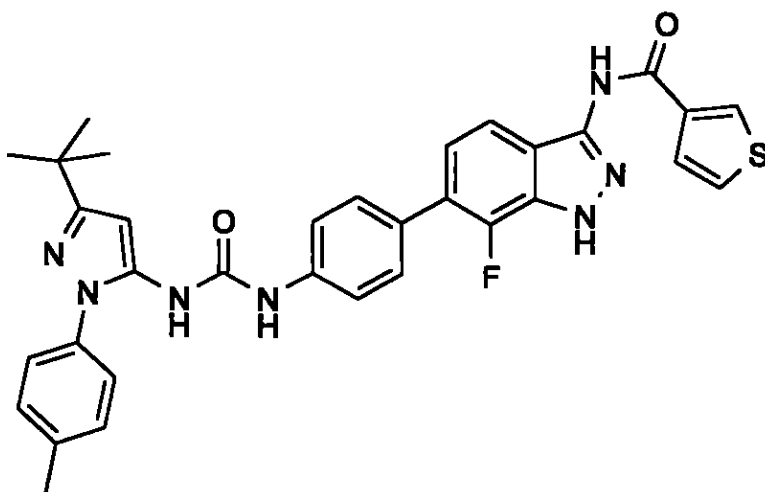
- 15 7,19 (dd, $J = 6,5$ y $8,5$ Hz, 1H); 7,31 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); de 7,55 a 7,68 (m, 6H); 7,68 (dd, $J = 3,0$ y $5,0$ Hz, 1H); 7,72 (dd, $J = 1,5$ y $5,0$ Hz, 1H); 8,04 (s ancho, 1H); 8,48 (dd, $J = 1,5$ y $3,0$ Hz, 1H); 9,28 (s ancho, 1H); 9,42 (s ancho, 1H); 10,8 (s ancho, 1H); 13,35 (s ancho, 1H).

Espectro IR (KBr): 3334; 1691; 1644; 1534; 1341; 1114; 807 & 699 cm^{-1} .

- 20 Espectro de masas (ES^+): $m/z = 540$ [MH^+].

Ejemplo 16

1-(4-{7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(5-terc.butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea.



- 5 Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 6, se obtiene la 1-(4-{7-fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(5-terc.butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea en forma de un sólido amarillo, cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: 196-197°C

- 10 Espectro de RMN ^1H a 300 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DPX-300 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm:

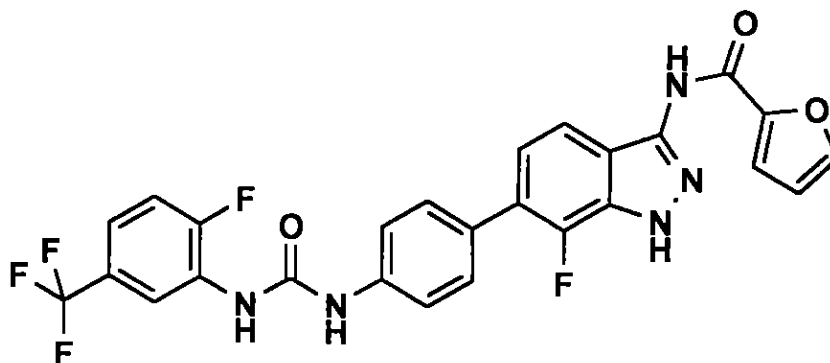
- 1,29 (s, 9H); 2,39 (s, 3H); 6,37 (s, 1H); 7,16 (m, 1H); 7,32 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,42 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,56 (s ancho, 4H); 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,68 (m ancho, 1H); 7,72 (dd, $J = 1,5$ y $5,0$ Hz, 1H); 8,47 (m ancho, 1H); 8,67 (m extendido, 1H); 9,42 (m extendido, 1H); 10,75 (s ancho, 1H); 13,45 (m extendido, 1H).

Espectro IR (KBr): 3435; 1646; 1533; 1410; 1202; 823 & 741 cm^{-1} .

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 608$ [MH^+]

Ejemplo 17

1-(4-{7-Fluoro-3-[(furan-2-il)-carbonilamino]-1H-Indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.



A una solución de 223,7 mg de 1-(4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea (obtenido según el modo operatorio descrito en el ejemplo 7) en 5 mL de piridina se añaden a temperatura ambiente 65,3 mg de cloruro de 2-furoilo. La mezcla reaccionante se agita 48 horas a temperatura ambiente y luego se vierte sobre agua destilada. Esta mezcla se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se decanta, se lava varias veces con agua destilada, luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y luego se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido obtenido se cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 50/50 en volumen). Después de evaporación hasta sequedad bajo presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 72 mg de un sólido blanco que se purifica de nuevo por LC/MS. Se obtienen 22,7 mg de 1-(4-{7-fluoro-3-[(furan-2-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de un sólido amarillo pálido, cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: 152-153°C.

Espectro de RMN ¹H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) referenciado a 2,50 ppm:

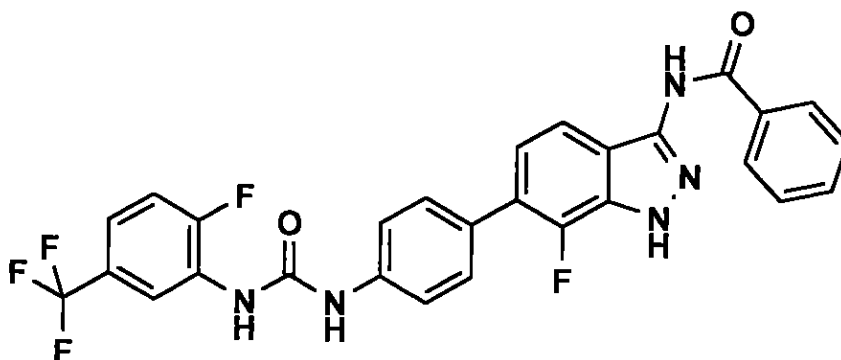
6,72 (dd, J = 2,0 y 3,5 Hz, 1H); 7,19 (dd, J = 6,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,40 (m, 1H); de 7,47 a 7,54 (m, 2H); de 7,58 a 7,65 (m, 5H); 7,98 (m ancho, 1H); 8,62 (dd, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 9,02 (d ancho, J = 2,0 Hz, 1H); 9,41 (s ancho, 1H); 10,85 (s ancho, 1H); 13,4 (s ancho, 1H).

Espectro IR (KBr): 3435; 1669; 1603; 1545; 1442; 1341; 1122; 711 & 614 cm⁻¹.

Espectro de masas (EI): $m/z = 541$ [M^{+}].

Ejemplo 18

1-(4-{7-Fluoro-3-[fenil-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.



5

A una solución de 223,7 mg de 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea (obtenido según el modo operatorio descrito en el ejemplo 7) en 5 mL de piridina se añaden a temperatura ambiente 70 mg de cloruro de benzolío. La mezcla reaccionante se agita 48 horas a temperatura ambiente y luego se vierte sobre agua destilada. Esta mezcla se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se decanta, se lava varias veces con agua destilada, luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y luego se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido obtenido se cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 50/50 en volumen). Después de evaporación hasta sequedad bajo presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 115 mg de un sólido gris beige que se purifica de nuevo por LC/MS. Se obtienen 46 mg de 1-(4-{7-fluoro-3-[fenil-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de un sólido amarillo pálido, cuyas características son las siguientes:

20 Punto de fusión: 206-207°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm:

- 40 -

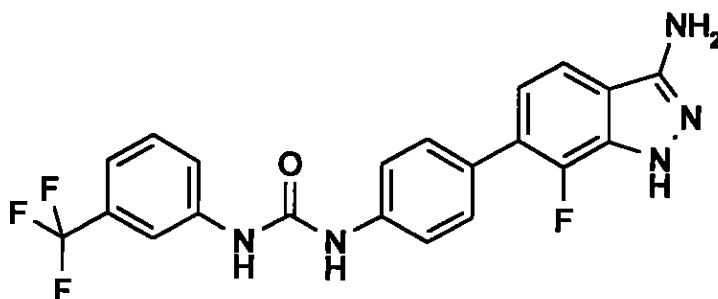
7,19 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,40 (m, 1H); de 7,47 a 7,67 (m, 9H); 8,09 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,62 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 9,19 (s ancho, 1H); 9,60 (s ancho, 1H); 10,9 (s ancho, 1H); 13,4 (m extendido, 1H).

Espectro IR (KBr): 3419; 1669; 1599; 1552; 1443; 1342; 1190; 1118; 804; 760 & 614 cm⁻¹.

Espectro de masas (EI): m/z = 551 [M⁺].

Elempio 19

1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea.



- 10 A una solución de 150 mg de 6-(4-amino-fenil)-7-fluoro-1H-indazol-3-ilamina en 7 mL de tetrahidrofurano anhidro se añaden a temperatura ambiente 128,7 mg de 3-trifluorometilfenilisocianato. La mezcla reaccionante se agita 18 horas a temperatura ambiente y luego se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido obtenido se purifica por LC/MS. Se obtienen 84 mg de 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:
- 15

Espectro de RMN ¹H a 300 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-300 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) referenciado a 2,50 ppm:

- 20 5,47 (s ancho, 2H); 6,99 (dd, J = 6,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,30 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,47 a 7,69 (m, 7H); 8,04 (s ancho, 1H); 9,60 (m extendido, 1H); 9,78 (m extendido, 1H); 11,85 (s ancho, 1H).

Espectro IR (KBr): 3403; 1658; 1605; 1533; 1448; 1338; 1125; 798 & 698 cm⁻¹.

Espectro de masas (ES⁺): m/z = 430 [MH⁺]

6-(4-Amino-fenil)-7-fluoro-1H-indazol-3-ilamina:

A una suspensión de 3 g de [4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-carbamato de terc.butilo en 60 mL de diclorometano se añaden a temperatura ambiente 6 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla reaccionante se agita 18 horas a temperatura ambiente, y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido obtenido se recoge en acetato de etilo, la solución se trata con una solución acuosa de sosa 4N y luego se decanta. La fase orgánica se lava a continuación con agua destilada, luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido amarillo obtenido (2,08 g) se cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: acetato de etilo). Después de evaporación hasta sequedad bajo presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 1,88 g de 6-(4-amino-fenil)-7-fluoro-1H-indazol-3-ilamina en forma de un sólido amarillo, cuyas características son las siguientes:

15 Espectro de masas (EI): $m/z = 242$ [M^+].

[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-carbamato de terc.butilo.

Una suspensión de 7,89 g de (4'-ciano-2',3'-difluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc.butilo en 50 mL de isopropanol se calienta a 50°C y luego se le añaden a esta temperatura 5,8 mL de hidrato de hidrazina. La mezcla reaccionante se agita durante 18 horas a reflujo y luego se vierte después de enfriamiento sobre 500 mL de agua destilada. El precipitado blanco formado se filtra y se seca bajo vacío a 50°C. Se obtienen 8,39 g de [4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-carbamato de terc.butilo en forma de un sólido amarillo, cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES): $m/z = 343$ [MH^+].

25 (4'-Ciano-2',3'-difluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc.butilo:

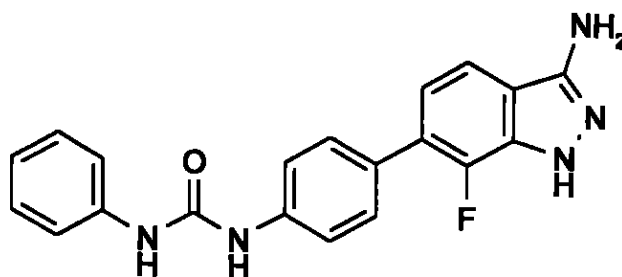
A una solución de 7 g de trifluoro-metanosulfonato de 4-ciano-2,3-difluoro-fenilo en 400 mL de dioxano se añaden a temperatura ambiente 8,67 g de ácido N-Boc-4-amino-3-fluorofenil-borónico, 7,235 g de carbonato de sodio en solución en 100 mL de agua destilada y luego 3,38 g de tetrakis-trifenilfosfina-paladio. La mezcla reaccionante se calienta 3 horas a 90°C y luego se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido obtenido se recoge en acetato de etilo, esta fase orgánica se lava varias veces con agua destilada y luego con una solución acuosa saturada de cloruro de so-

dio, se seca sobre sulfato de magnesio y luego se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido obtenido se cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 90/10 en volumen). Después de evaporación hasta sequedad bajo presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 7,89 g de (4'-clano-3,2',3'-trifluoro-bifenil-4-il)-carbarnato de terc.butilo en forma de un sólido blanco crema, cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (EI): $m/z = 330 [M^+]$.

Ejemplo 20

1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-fenil-urea.



10

Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 19, se obtiene la 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-fenil-urea en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN ^1H a 300 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-300 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm:

5,46 (s ancho, 2H); 6,98 (m, 2H); 7,29 (t ancho, $J = 8,0$ Hz, 2H); de 7,45 a 7,61 (m, 7H); 8,93 (m extendido, 1H); 9,03 (m extendido, 1H); 11,85 (s ancho, 1H).

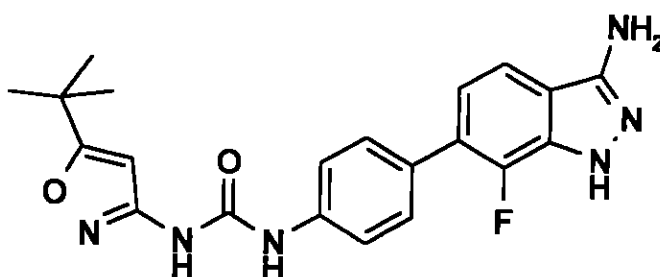
Espectro IR (KBr): 3415; 1646; 1598; 1532; 1443; 1316; 1234; 752 & 693 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI): $m/z = 361 [M^+]$

Ejemplo 21

1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(5-terc.butil-isoxazol-3-il)-urea.

- 43 -



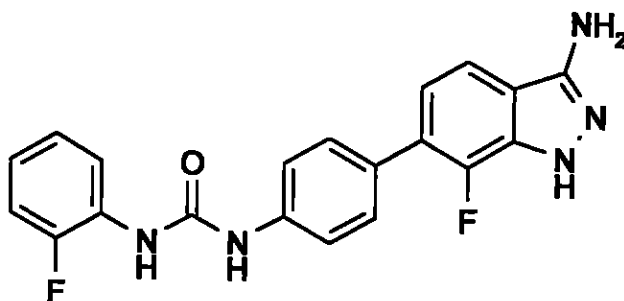
Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 19, se obtiene la 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(5-terc.butil-isoxazol-3-il)-urea en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

- 5 Espectro de RMN ^1H a 300 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-300 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm:
- 1,30 (s, 9H); 5,47 (s ancho, 2H); 6,52 (s, 1H); 6,98 (dd, $J = 6,5$ y $8,5$ Hz, 1H); de 7,50 a 7,61 (m, 5H); 9,22 (m extendido, 1H); 9,79 (m extendido, 1H); 11,85 (s ancho, 1H).
- 10 Espectro IR (KBr): 3414; 1696; 1607; 1530; 1431; 1317; 1202; 912 & 800 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI): $m/z = 408$ [M^{+*}].

Ejemplo 22

1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea



- 15 Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 19, se obtiene la 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

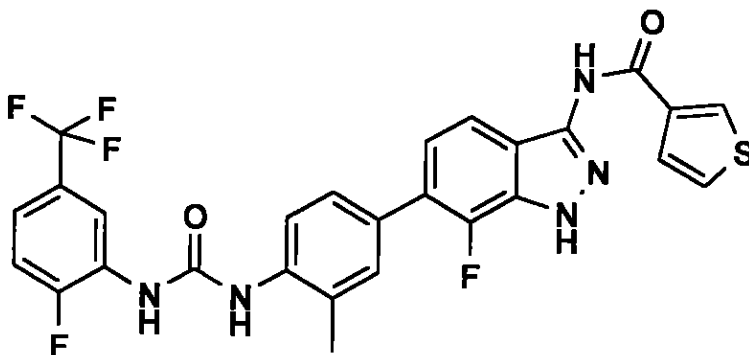
5 5,47 (s ancho, 2H); 6,98 (dd, J = 6,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,03 (m, 1H); 7,15 (t ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 7,24 (ddd, J = 2,0 – 8,5 y 12,0 Hz, 1H); de 7,50 a 7,61 (m, 5H); 8,16 (dt, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 8,65 (m extendido, 1H); 9,27 (s ancho, 1H); 11,85 (s ancho, 1H).

Espectro IR (KBr): 3347; 1655; 1603; 1533; 1457; 1251; 1193; 797 & 752 cm⁻¹.

Espectro de masas (EI): $m/z = 379$ [M^+].

Ejemplo 23

- 10 1-(4-[7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il]-2-metil-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.



- Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 11, se obtiene la 1-(4-{7-fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-2-metil-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de un sólido amarillo pálido, cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: 312-313°C.

- Espectro de RMN ^1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm:

2,37 (s, 3H); 7,18 (dd, J = 6,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,39 (m, 1H); de 7,43 a 7,54 (m, 3H); 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,68 (dd, J = 3,0 y 5,0 Hz, 1H); 7,72 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,03

- 45 -

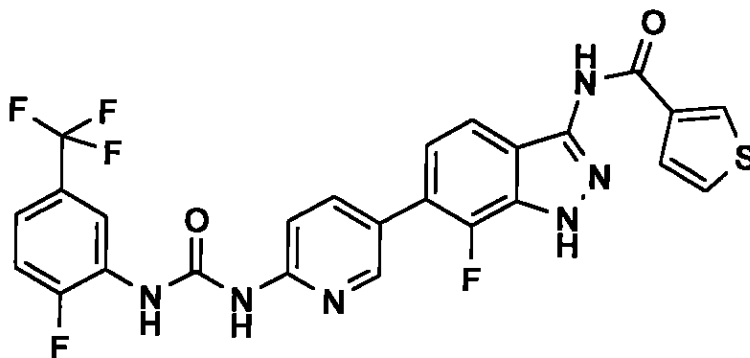
(d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,47 (m ancho, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,69 (dd, $J = 2,5$ y 7,5 Hz, 1H); 9,41 (s ancho, 1H); 10,8 (s ancho, 1H); 13,4 (m extendido, 1H).

Espectro IR (KBr): 3301; 1660; 1542; 1442; 1339; 1263; 1126; 819; 742 & 619 cm^{-1} .

Espectro de masas (CI): $m/z = 572$ [MH^+].

5 Ejemplo 24

1-(5-{7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-piridin-2-il)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.



- Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 11, se obtiene la 1-(5-{7-fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-piridin-2-il)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de un sólido, cuyas características son las siguientes:

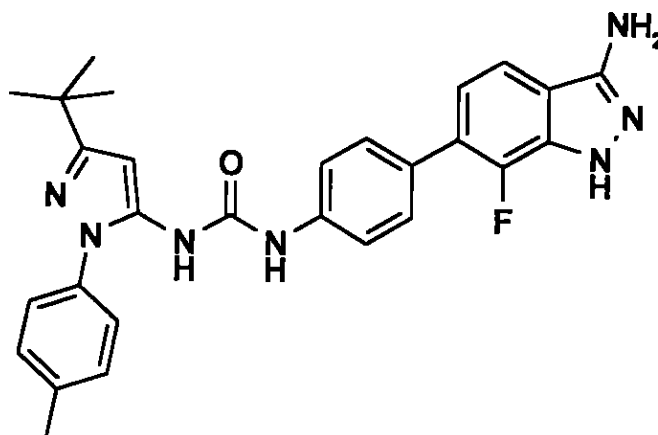
Espectro RMN ^1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 ($\text{DMSO}-d_6$) referenciado a 2,50 ppm:

- 15 7,24 (dd, $J = 6,5$ y 8,5 Hz, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,55 (dd, $J = 8,5$ y 11,0 Hz, 1H); de 7,63 a 7,70 (m, 3H); 7,73 (dd, $J = 1,5$ y 5,0 Hz, 1H); 8,11 (dm, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,47 (m, 1H); 8,58 (m, 1H); 8,69 (dd, $J = 2,5$ y 7,5 Hz, 1H); 10,1 (s, 1H); 10,8 (s, 1H); 11,6 (s ancho, 1H); 13,5 (m extendido, 1H).

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 559$ [MH^+].

20 Ejemplo 25

1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(5-terc.butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea.



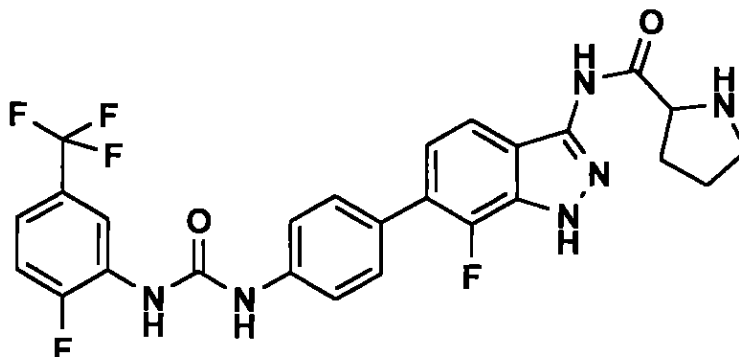
Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 19, se obtiene la 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-fenil]-3-(5-terc.butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

- 5 Espectro de RMN ^1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm:
- 1,29 (s, 9H); 2,38 (s, 3H); 5,48 (s ancho, 2H); 6,38 (s, 1H); 6,97 (m, 1H); 7,34 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,41 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); de 7,48 a 7,57 (m, 5H); 8,40 (s ancho, 1H); 9,17 (s ancho, 1H); 11,85 (m extendido, 1H).
- 10

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 498$ [MH^+].

Ejemplo 26

1-[4-{7-Fluoro-3-[(L-pirrolidin-2-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.



A una solución de 0,23 g de 1-(4-{7-fluoro-3-[(N-Boc-L-pirrolidin-2-il)-carbonil-amino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en 20 mL de dioxano se añade a temperatura ambiente 1 mL de solución acuosa de ácido clorhídrico 4N. La mezcla reaccionante se agita 3 horas a 50°C, luego se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido obtenido se recoge en diclorometano, el precipitado se filtra. El sólido obtenido (96 mg) se purifica por LC/MS. Se obtienen 16 mg de 1-(4-{7-fluoro-3-[(L-pirrolidin-2-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de un sólido beige, cuyas características son las siguientes:

10 Espectro IR (KBr): 3271; 1703; 1625; 1538; 1442; 1341; 1257; 1198; 1117 & 807 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI): $m/z = 544$ [M^{+}].

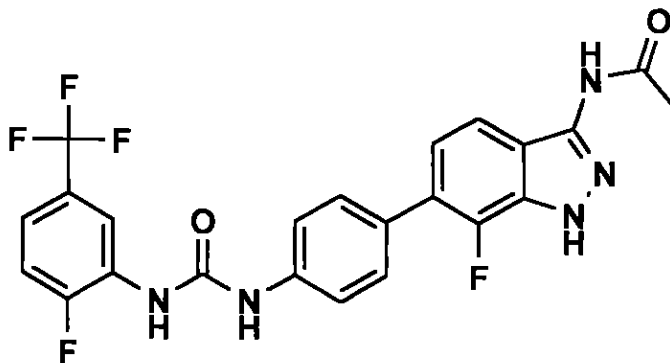
1-(4-{7-Fluoro-3-[(N-Boc-L-pirrolidin-2-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea:

Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 17, se obtiene la 1-(4-{7-fluoro-3-[(N-Boc-L-pirrolidin-2-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de un sólido amarillo intenso, cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES): $m/z = 645$ [MH^{+}].

Ejemplo 27

20 1-(4-{7-Fluoro-3-acetilamino-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.



Trabajando según el modo operatorio descrito en el ejemplo 17, se obtiene la 1-(4-{7-fluoro-3-acetilamino-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de un sólido amarillo intenso, cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm:

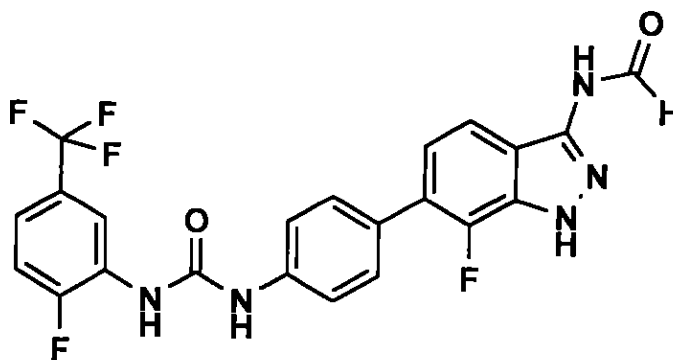
2,11 (s, 3H); 7,14 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,50 (dd, $J = 8,5$ y $11,0$ Hz, 1H); de 7,55 a 7,64 (m, 4H); 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,62 (dd, $J = 2,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 9,11 (s ancho, 1H); 9,50 (s ancho, 1H); 10,5 (s ancho, 1H); 13,2 (s ancho, 1H).

Espectro IR (KBr): 3422; 1710; 1670; 1604; 1550; 1442; 1341; 1125; 818 & 614 cm^{-1}

Espectro de masas (ES^+): $m/z = 490$ [MH^+].

Ejemplo 28

1-(4-{7-Fluoro-3-formilamino-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.



Una solución de 0,633 mL de anhídrido acético y de 0,253 mL de ácido fórmico se calienta a 50°C durante 2 horas y luego se le añade gota a gota una solución de 300 mg de 1-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea (obtenida según el modo operatorio descrito en el ejemplo 7) en 7 mL de piridina. La mezcla reaccionante se agita 24 horas a temperatura ambiente y luego se vierte sobre agua destilada. Esta mezcla se filtra y luego el sólido obtenido (256 mg) se purifica por LC/MS. Se obtienen 34 mg de 1-(4-{7-fluoro-3-formilamino-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de un sólido beige, cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN ^1H a 300 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DPX-300 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm después de adición de una gota de ácido acético - d_4 (CD_3COOD):

- 5 Se observa una mezcla 60%-40% de las dos formas iminoalcohol del producto esperado:

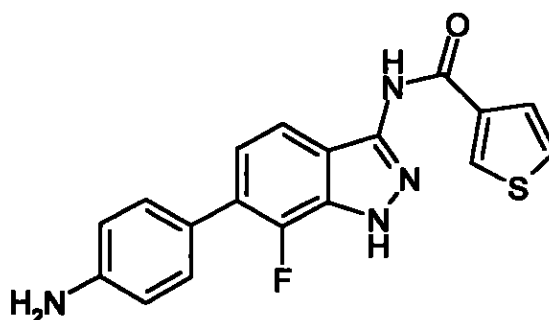
7,19 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,51 (m, 1H); de 7,55 a 7,65 (m, 4H); 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,6H); 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,4H); 8,32 (s, 0,4H); 8,65 (dd, $J = 2,5$ y 7,5 Hz, 1H); 8,98 (s, 0,6H).

- 10 Espectro IR (KBR): 3372; 3308; 1680; 1604; 1551; 1443; 1341; 1263; 1118; 812 & 614 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI): $m/z = 475$ [M^{+}].

Ejemplo 29

N-[6-(4-Amino-fenil)-7-fluoro-1H-indazol-3-il]-tiofeno-3-carboxamida.



15

- A una solución de 1,46 g de 6-(4-terc.butoxi-carbonilamino-fenil)-1-[3-(tiofen-3-il)-carbonilamino]-7-fluoro-1H-indazol en 20 mL de diclorometano se añaden 10 mL de ácido trifluoroacético y 1 mL de agua. La mezcla reaccionante se agita durante 16 horas a una temperatura próxima a 20°C y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo sólido se recoge con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta la obtención de una fase acuosa a pH 9 y luego se lava con agua. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida para dar 1,02 g de N-[6-(4-amino-fenil)-7-fluoro-1H-indazol-3-il]-tiofeno-3-carboxamida, con un rendimiento en peso de 91 %.
- 20
- 25

Las características son las siguientes:

Análisis por LC/MS: $[M+H]^+ = 353,2$; tiempo de retención: 2,92 minutos.

La síntesis del 6-(4-terc.butoxi-carbonilamino-fenil)-1-[3-(tiofen-3-il)-carbonilamino]-7-fluoro-1H-indazol se describe en el ejemplo nº 4.

5 Ejemplos 30 a 39

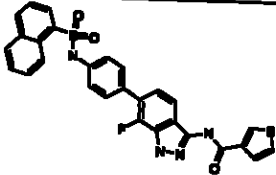
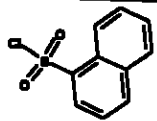
A una solución de 100 mg (0,284 mmol) de N-[6-(4-Amino-fenil)-7-fluoro-1H-indazol-3-il]-tiofeno-3-carboxamida en 4,5 mL de piridina se añaden a 0°C soluciones de 0,284 mmol de cloruros de sulfonilos en 1 mL de diclorometano. Las mezclas reaccionantes se agitan durante 72 horas a una temperatura próxima a 20°C y luego se concentran bajo presión reducida. Los residuos secos se recogen en metanol, y se concentran bajo presión reducida. Los residuos secos se recogen en 1,5 mL de una mezcla metanol/ácido acético/dimetilsulfóxido y se purifican por LC/MS preparativa.

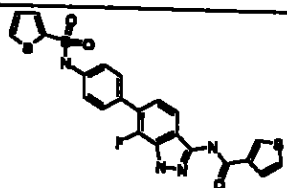
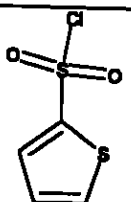
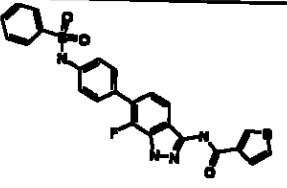
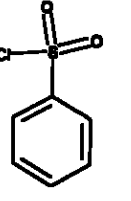
Los análisis de RMN se realizan como sigue: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm:

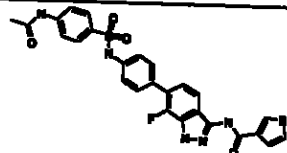
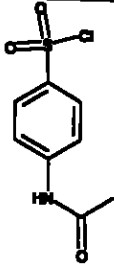
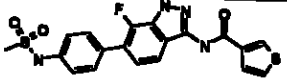
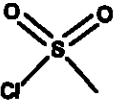
Los productos se describen en la tabla siguiente:

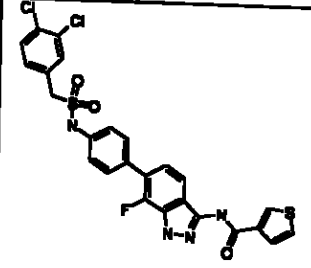
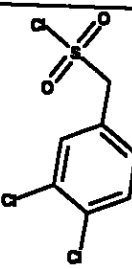
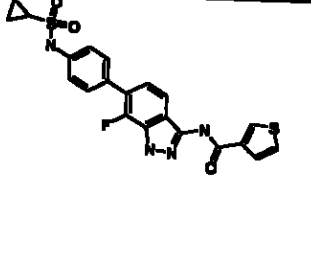
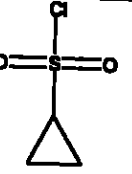
20

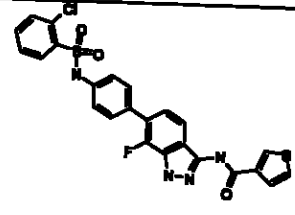
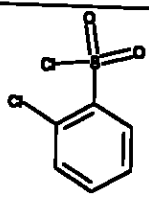
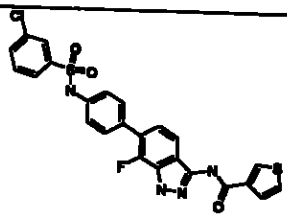
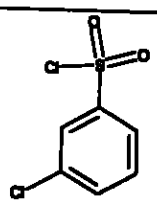
25

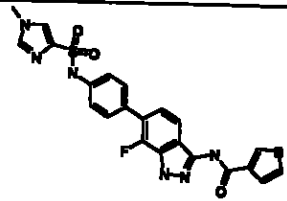
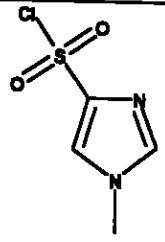
N° del elem- plo	Estructura	Nombre	Cloruro de sulfonilo precursor	Canti- dad	Análisis
				Rendi- miento	
30		{7-Fluoro-6-[4-(naftalen-1-sulfonil-amino)-fenil]-1H-indazol-3-il]-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico		99 mg	Espectro IR: KBr 3404; 1659; 1530; 1338; 1161; 1134 & 769 cm ⁻¹ RMN: 7,03 (dd, J = 7,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,17 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,45 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,63 a 7,71 (m, 4H); 7,76 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 8,09 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 8,24 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 8,30 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 8,45 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1H); 8,76 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 10,75 (s, 1H); 10,9 (s ancho, 1H); 13,3 (s, 1H).
				64 %	

31		{7-Fluoro-6-[4-(tiofeno-2-sulfonyl-amino)-fenil]-1H-indazol-3-il]-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico		113 mg 80 %	Espectro IR: KBr 3425; 1650; 1528; 1340; 1159; 729 & 593 cm ⁻¹ RMN: De 7,10 a 7,16 (m, 2H); 7,28 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,57 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,59 a 7,64 (m, 2H); 7,67 (dd, J = 3,0 y 5,0 Hz, 1H); 7,71 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 7,93 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 8,47 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1H); 10,65 (s ancho, 1H); 10,8 (s, 1H); 13,4 (s, 1H).
32		[8-(4-Benceno-sulfonilamino-fenil)-7-fluoro-1H-indazol-3-il]-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico		121 mg 87 %	Espectro IR: KBr 3360; 3174; 1652; 1541; 1529; 1341; 1159; 913; 687 & 580 cm ⁻¹ RMN: 7,10 (dd, J = 7,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,24 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,52 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); de 7,56 a 7,65 (m, 4H); 7,67 (dd, J = 3,0 y 5,0 Hz, 1H); 7,71 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 8,84 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,46 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1H); 10,5 (s, 1H); 10,8 (s ancho, 1H); 13,35 (s ancho, 1H).

33		{6-[4-(4-Acetilamino-benceno-sulfonylamino)-fenil]-7-fluoro-1H-indazol-3-il]-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico		19 mg	LC/MS: [M+H] ⁺ =550,2 tiempo de retención: 3,58 minutos.
				12 %	
34		[7-Fluoro-6-(4-metano-sulfonylamino-fenil)-1H-indazol-3-il]-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico		82 mg	Espectro IR: KBr 3362; 1646; 1529; 1332; 1149; 971; 542 & 507 cm ⁻¹ RMN: 3,06 (s, 3H); 7,16 (dd, J = 7,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,34 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,63 (d ancho, J = 9,0 Hz, 3H); 7,68 (dd, J = 3,0 y 5,0 Hz, 1H); 7,72 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 8,47 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1H); 9,93 (s ancho, 1H); 10,8 (s, 1H); 13,4 (s ancho, 1H).
				67 %	

35		[8-(4-(3,4-Dicloro-fenilmetano-sulfonilamino)-fenil]-7-fluoro-1H-indazol-3-il]-amida del ácido tío-feno-3-carboxílico		122 mg 75 %	Espectro IR: KBr 3425; 1659; 1528; 1339; 1157; 913; 741 & 593 cm⁻¹ RMN: 4,83 (s, 2H); 7,17 (dd, J = 7,0 y 8,5 Hz, 1H); de 7,27 a 7,33 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,31 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H); de 7,59 a 7,66 (m, 4H); 7,68 (dd, J = 3,0 y 5,0 Hz, 1H); 7,73 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 8,48 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1H); 10,1 (s, 1H); 10,8 (s, 1H); 13,4 (s ancho, 1H).
38		[8-(4-Ciclo-propanosulfo-nilamino-fenil)-7-fluoro-1H-indazol-3-il]-amida del ácido tío-feno-3-carboxílico		101 mg 78 %	Espectro IR: KBr 3351; 3175; 1642; 1528; 1332; 1299; 1268; 1137; 911 & 702 cm⁻¹ RMN: De 0,93 a 1,03 (m, 4H); 2,71 (m, 1H); 7,17 (dd, J = 7,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,38 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); de 7,59 a 7,64 (m, 3H); 7,68 (dd, J = 3,0 y 5,0 Hz, 1H); 7,72 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 8,48 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1H); 9,81 (s, 1H); 10,8 (s, 1H); 13,4 (s, 1H).

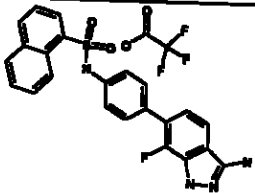
37		{8-[4-(2-Cloro-bencenosulfo-nilamino)-fenil]-7-fluoro-1H-indazol-3-il}-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico		107 mg 71 %	Espectro IR: KBr 3351; 1680; 1527; 1339; 1182; 1044; 913; 748 & 588 cm ⁻¹ RMN: 7,09 (dd, J = 7,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,23 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,52 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); de 7,53 a 7,80 (m, 2H); de 7,82 a 7,68 (m, 3H); 7,71 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 8,12 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 8,46 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1H); 10,75 (s, 1H); 10,85 (s, 1H); 13,35 (s, 1H).
38		{8-[4-(3-Cloro-bencenosulfo-nilamino)-fenil]-7-fluoro-1H-indazol-3-il}-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico		137 mg 92 %	Espectro IR: KBr 3424; 1652; 1528; 1340; 1163; 914; 879 & 594 cm ⁻¹ RMN: 7,11 (dd, J = 7,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,24 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,56 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,58 a 7,65 (m, 2H); 7,67 (dd, J = 3,0 y 5,0 Hz, 1H); 7,71 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 7,74 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,78 (d an- cho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,83 (t, J = 1,5 Hz, 1H); 8,47 (d an- cho, J = 2,5 Hz, 1H); 10,6 (s, 1H); 10,8 (s, 1H); 13,4 (s ancho, 1H).

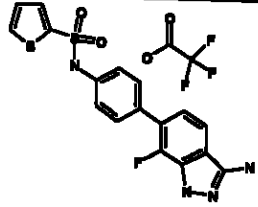
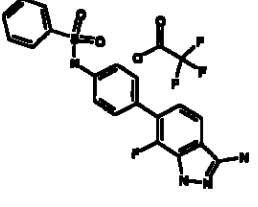
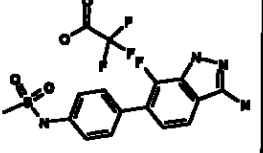
39		(7-Fluoro-8-[4-(1-metil-1H-imida-zol-4-sulfo-nilamino)-fenil]-1H-indazol-3-Il)-amida del ácl-do tiofeno-3-carboxílico		94 mg	Espectro IR: KBr 3420; 1657; 1529; 341; 1159; 1120; 913; 695; 624 & 548 cm ⁻¹ RMN: 3,87 (s, 3H); 7,11 (dd, J = 7,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,28 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,51 (d an- cho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,87 (dd, J = 3,0 y 5,0 Hz, 1H); 7,71 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 7,76 (s ancho, 1H); 7,89 (s ancho, 1H); 8,47 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1H); 10,4 (s, 1H); 10,8 (s, 1H); 13,35 (s ancho, 1H).
				87 %	

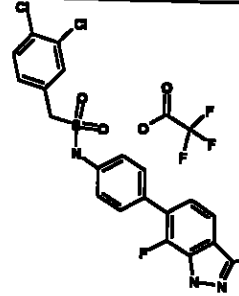
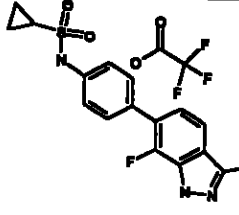
Ejemplos 40 a 48:

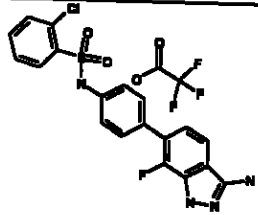
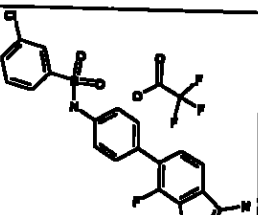
En tubos para microondas Emrys Optimizer, se hacen reaccionar bajo agitación, en un
horno para microondas, soluciones de cada uno de los productos de los ejemplos 30 a
5 39, durante 30 minutos a 120°C, en 1,78 mL de metanol y 0,22 mL de una solución de
ácido clorhídrico al 37 %. Las soluciones se concentran bajo presión reducida, se re-
cogen en 1 mL de dimetilsulfóxido y se purifican por LC/MS preparativa. Los análisis
RMN se realizan como sigue: Espectro de RMN ¹H a 400 MHz en espectrómetro
BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el di-
10 solvente dimetilsulfóxido – d6 (DMSO-d6) referenciado a 2,50 ppm:

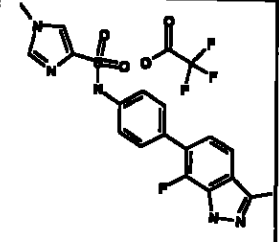
Los productos se describen en la tabla siguiente:

N° del ejem- plo	Estructura	Nombre	Precursor	Canti- dad	Análisis
			Cantidad	Rendl- miento	
40		[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-fenil]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico; compuesto con ácido trifluoroacético	Ejemplo 30	27 mg	Espectro IR: KBr 3414; 1659; 1202; 1160; 1133; 912; 803; 770 & 588 cm ⁻¹ RMN: 8,87 (dd, J = 7,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,14 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,40 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,63 a 7,71 (m, 2H); 7,75 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 8,08 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 8,24 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 8,29 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 8,75 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 10,9 (s, 1H); de 11,7 a 12,2 (m muy extendido, 1H).

41		[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico; compuesto con ácido trifluoroacético	Ejemplo 31	28 mg	Espectro IR : KBr 3440; 3395; 3381; 1658; 1527; 1333; 1205; 1154; 1018; 800; 726 & 589 cm ⁻¹ RMN : 6,97 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,14 (dd, J = 4,0 et 5,0 Hz, 1H) ; 7,26 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,52 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,82 (dd, J = 1,5 et 4,0 Hz, 1H) ; 7,92 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 10,6 (s, 1H) ; de 11,8 à 12,2 (m muy extendido, 1H) .
			40 mg	74 %	
42		N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-fenil]-bencenosulfonamida; compuesto con ácido trifluoroacético	Ejemplo 32	13 mg	Espectro IR : KBr 3392; 1659; 1202; 1159; 1090 & 590 cm ⁻¹ RMN : 6,92 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,21 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,47 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; de 7,55 à 7,66 (m, 3H) ; 7,83 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H) ; 10,5 (s, 1H) ; de 11,8 à 12,1 (m extendido, 1H) .
			30 mg	37 %	
43		N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-fenil]-metanosulfonamida; compuesto con ácido trifluoroacético	Ejemplo 34	21 mg	Espectro IR : KBr 3382; 1659; 1336; 1200; 1154; 981; 811; 727 & 515 cm ⁻¹ RMN : 3,05 (s, 3H) ; 7,02 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,32 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,58 (d ancho, J = 8,5 Hz, 3H) ; 9,90 (s, 1H) ; de 11,7 à 12,5 (m muy extendido, 1H) .
			33 mg	69 %	

44		N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-2,3-dichloro-fenil]-C-(3,4-dicloro-fenil)-metanosulfonamida; compuesto con ácido trifluoroacético	Ejemplo 35	29 mg	Espectro IR : KBr 3358; 3192; 1678; 1611; 1471; 1339; 1205; 1140; 948; 806; 726 & 600 cm⁻¹ RMN : 4,62 (s, 2H) ; 7,01 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,29 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,53 à 7,59 (m, 5H) ; 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 10,05 (s, 1H) ; de 11,7 à 12,2 (m extendido, 1H) .
45		[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-2,3-dicloro-fenil]-amida del ácido ciclopropano-sulfónico; compuesto con ácido trifluoroacético	Ejemplo 36	30 mg	Espectro IR : KBr 3396; 1660; 1200; 1148; 913; 809 & 724 cm⁻¹ RMN : De 0,85 à 1,00 (m, 4H) ; 2,69 (m, 1H) ; 7,02 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,35 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,54 à 7,60 (m, 3H) ; 9,88 (s, 1H) ; de 11,8 à 12,3 (m muy extendido, 1H) .

46		N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-fenil]-2-clorobenzenosulfonamida; compuesto con ácido trifluoroacético	Ejemplo 37	25 mg	Espectro IR : KBr 3414; 3254; 1657; 1532; 1344; 1190; 1163; 1044; 759 & 587 cm^{-1} RMN : 6,92 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,20 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,47 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,55 (m, 1H) ; de 7,62 à 7,68 (m, 2H) ; 8,11 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; de 11,7 à 12,2 (m muy extendido, 1H) .
47		N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-fenil]-3-clorobenzenosulfonamida; compuesto con ácido trifluoroacético	Ejemplo 38	15 mg	

48		[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-yl)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico; compuesto con ácido trifluoroacético	Ejemplo 39	25 mg	Espectro IR : KBr 3397; 3132; 1659; 1337; 1200; 1157; 1118; 810; 725 & 624 cm ⁻¹ RMN : 3,86 (s, 3H) ; 6,98 (dd, J = 7,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,26 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,47 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,76 (d, J = 1 Hz, 1H) ; 7,88 (d, J = 1 Hz, 1H) ; 10,4 (s, 1H) ; de 11,55 à 12,7 (m muy extendido, 1H).
----	---	--	------------	-------	---

Determinación de la actividad de los compuestos – Protocolos experimentales.

1. KDR

El efecto inhibitor de los compuestos se determina en un ensayo de fosforilación de sustrato por la enzima KDR *in vitro* por una técnica de centelleo (placa NEN de 96 pocillos).

El dominio citoplásmico de la enzima KDR humana se clonó en forma de fusión GST en el vector de expresión baculovirus pFastBac. La proteína se expresó en las células SF21 y se purificó a aproximadamente 60 % de homogeneidad.

- 10
- La actividad quinasa de KDR se mide en MOPS 20 mM, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, EGTA 2,5 mM, b-glicerofosfato 10 mM, pH = 7,2, en presencia de MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 100 µM, NaF 1 mM. 10 µl del compuesto se añaden a 70 µl de tampón de quinasa que contienen 100 ng de enzima KDR a 4°C. La reacción se lanza añadiendo 20 µl de solución que contienen 2 µg de sustrato (fragmento SH2-SH3 de la PLC y expresada en forma de proteína de fusión GST), 2 µCi y ³³P[ATP] y 2 µM ATP frío. Después de 1 hora de incubación a 37°C, la reacción se detiene añadiendo 1 volumen (100 µl) de EDTA 200 mM. El tampón de incubación se retira, y los pocillos se lavan tres veces con 300 µl de PBS. La radiactividad se mide en cada uno de los pocillos utilizando un contador de radiactividad Top Count NXT (Packard).
- 15

El ruido de fondo se determina por la medida de la radiactividad en cuatro pocillos diferentes que contienen el ATP radioactivo y el sustrato solo.

Un control de actividad total se mide en cuatro pocillos diferentes que contienen todos los reactivos (γ ^{33}P -[ATP], KDR y sustrato PLC γ) pero en ausencia de compuesto.

- 5 La inhibición de la actividad KDR con el compuesto de la invención se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad control determinada en ausencia de compuesto.

El compuesto SU5614 (Calbiochem) (1 μM) se incluye en cada placa como control de inhibición.

2. Tie2

- 10 La secuencia codificante de Tie2 humana correspondiente a los aminoácidos del dominio intracelular 776-1124 se generó por PCR utilizando el cDNA aislado de placenta humana como modelo. Esta secuencia se introdujo en un vector de expresión *baculovirus* pFastBacGT en forma de proteína de fusión GST.

- 15 El efecto inhibitor de las moléculas se determina en un ensayo de fosforilación de PLC por Tie2 en presencia de GST-Tie2 purificada a aproximadamente 80 % de homogeneidad. El sustrato está compuesto de fragmentos SH2-SH3 de la PLC expresada en forma de proteína de fusión GST.

- 20 La actividad quinasas de Tie2 se mide en un tampón MOPS 20mM pH 7,2, que contiene MgCl_2 10 mM, MnCl_2 10 mM, DTT 1 mM, 10 mM de glicerofosfato. En una placa de 96 pocillos FlashPlate mantenida sobre hielo, se deposita una mezcla reaccionante compuesta de 70 μl de tampón de quinasas que contiene 100 ng de enzima GST-Tie2 por pocillo. A continuación se añaden 10 μl de la molécula a ensayar diluida en DMSO a una concentración de 10 % máximo. Para una concentración dada, cada medida se efectúa en cuatro ejemplares. La reacción se inicia añadiendo 20 μl de solución que
- 25 contiene 2 μg de GST-PLC, 2 μM de ATP frío y 1 μCi de ^{33}P [ATP]. Después de 1 hora de incubación a 37°C, la reacción se detiene añadiendo 1 volumen (100 μl) de EDTA a 200 mM. Después de eliminación del tampón de incubación, los pocillos se lavan tres veces con 300 μl de PBS. La radiactividad se mide en un aparato MicroBeta1450 Wallac.

- 30 La inhibición de la actividad Tie2 se calcula y expresa en porcentaje de inhibición con respecto a la actividad control determinada en ausencia de compuesto.

3. Aurora 1 y Aurora 2

El efecto inhibidor de los compuestos frente a las quinasas Aurora 1 y Aurora 2 se determina por un ensayo enzimático utilizando una detección de radiactividad.

- La actividad quínasa de Aurora 1 y Aurora 2 se evalúa por la fosforilación del sustrato NuMA-histidina en presencia de ATP radiomarcado ($[^{33}\text{P}]\text{ATP}$) utilizando placas de 96 pocillos Flashplate o el quelato de níquel se fija en la superficie de la microplaca. La cantidad de fosfato ^{33}P incorporada en el sustrato NuMA es proporcional a la actividad de la enzima Aurora 1 o Aurora 2.

Proteínas:

- 10 Las proteínas se producen en el laboratorio de producción de proteínas del grupo Sano-Aventis.

Aurora 1: complejo recombinante Aurora-B/INCENP-C3, purificado a aproximadamente 50% del cual N-terminal de Aurora-B está marcado con histidina.

- 15 Aurora 2: proteína recombinante entera que comprende una cola de histidina en el N-terminal, se expresó en *E. coli* y se purificó a más de 82 %.

NuMA (proteína nuclear que se asocia al aparato mitótico): fragmento de 424 aminoácidos, expresado en *E. coli* cuyo extremo N-terminal se marcó con histidina y se utilizó como sustrato para las dos enzimas Aurora.

Protocolo:

- 20 Las microplacas utilizadas son placas Flash-Plate, de 96 pocillos, con quelato de níquel (Perkin Elmer, modelo SMP107).

- Los productos a evaluar se incuban en un volumen reaccionante de 100 μL por pocillo, en presencia de 10 nM de Aurora 1 o Aurora 2, 500 nM de sustrato NuMA en un tampón compuesto de 50 mM de Tris/HCl (pH 7,5), NaCl 50 mM, MgCl_2 5 mM (Aurora-B) o 25 MgCl_2 10 mM (Aurora-A) y 1 mM de DTT a 37°C.

En cada uno de los pocillos, se distribuyen 80 μL del tampón de incubación enzima/sustrato y luego 10 μL del producto a evaluar, en concentraciones variables. La reacción se inicia por adición de 1 μM de ATP final que contiene 0,2 μCi de $[^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (10 μL). Después de 30 minutos de incubación, la reacción se detiene por simple eli-

minación del tampón reaccionante y cada pocillo se lava dos veces con 300 µl del tampón Tris/HCl. La radiactividad se mide entonces en cada pocillo con ayuda de un aparato de centelleo, modelo Packard, Top Count.

- La actividad enzimática control de Aurora se expresa por el número de cuentas por minuto obtenido en 30 minutos después de la deducción del ruido de fondo (mezcla reaccionante que no contiene la enzima). La evaluación de los diversos productos ensayados se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad Aurora con respecto al control.

4. CDK4/ciclina D1

- 10 Purificación del complejo CDK4-HA/Ciclina D1-(His)₆ por IMAC (Cromatografía de afinidad de metal inmovilizado):

- Dos baculovirus recombinantes que llevan las secuencias humanas que codifican respectivamente CDK4-HA (fusión C terminal con el marcador de hemaglutinina) y la ciclina D1-(His)₆ se utilizan para co-infectar células de insecto Sf9. Sesenta horas después del comienzo de la co-infección, las células se recogen por centrifugación, luego se congelan a -20°C hasta su uso. Después de descongelación en el tampón A (HEPES 200 mM pH 7,0, NaCl 50 mM, MgCl₂ 2 mM, imidazol 25 mM, TCEP 1 mM, glicerol 10 % (p/v), NaF 1 mM, Na₃VO₄ 1 mM), agitación 1 hora a 4°C, y centrifugación, el complejo presente en el líquido sobrenadante de lisis SE purifica por cromatografía de afinidad sobre níquel (IMAC) y se conserva a -80°C.

Ensayo en placa *Flashplate* de CDK4/ciclinaD1 en formato de 96 pocillos.

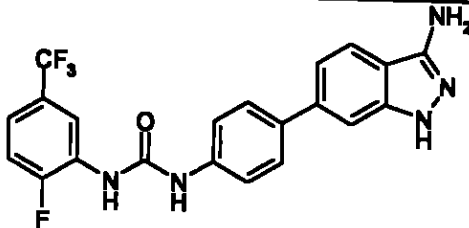
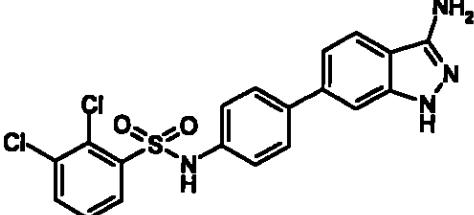
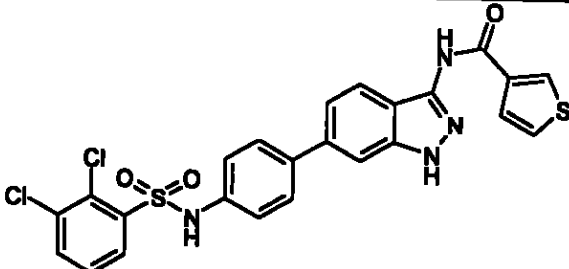
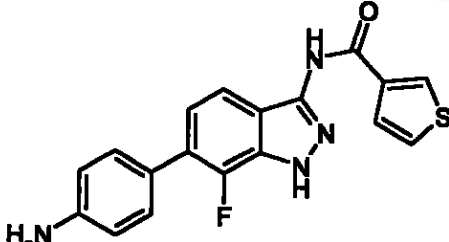
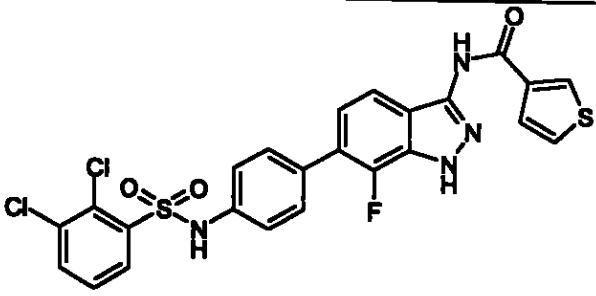
- Un ensayo en placa "Flashplate" (placa de centelleo) de 96 pocillos recubiertos de estreptavidina se utiliza para evaluar la inhibición del complejo quinasa CDK4/ciclina D1 por los productos de la invención. Para realizar este ensayo, el sustrato peptídico biotinilado, fragmento de la proteína pRb, (Biotinil-RPPTLSPIFIPRSPIKFPSPLR-amida) se solubiliza a la concentración de 2 mM en tampón de quinasa (HEPES/NaOH 50 mM, NaCl 1 mM, MgCl₂ 5 mM, pH =7,5) para constituir una solución madre conservada a -20°C en forma de partes alícuotas de 110 µl. El día del experimento, una parte alícuota de esta solución se descongela y diluye en el tampón de quinasa que contiene 1 mM de ditioneitol, se añade extemporáneamente, de manera que se obtenga una concentración final de péptido de 2.571 µM. Setenta µl de esta solución se depositan en cada pocillo de la placa Flashplate con el fin de obtener una concentración final en sustrato de 1,8 µM en la reacción enzimática realizada en un volumen final de 100 µl (véase más adelante). Se preparan en DMSO en diluciones intermedias de inhibidores

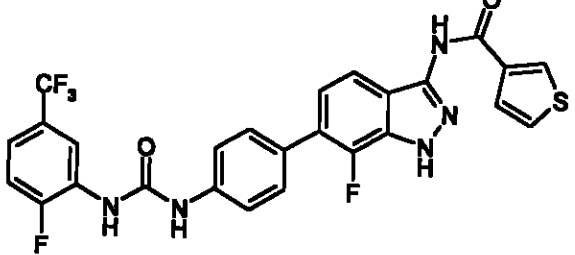
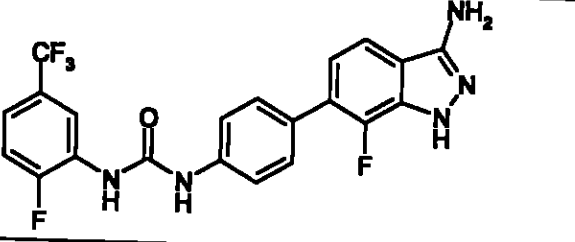
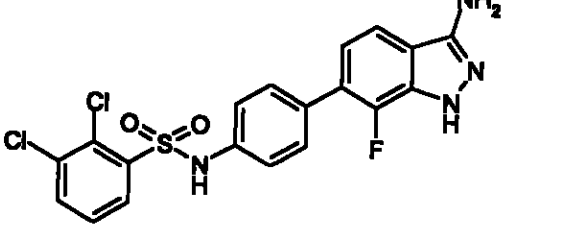
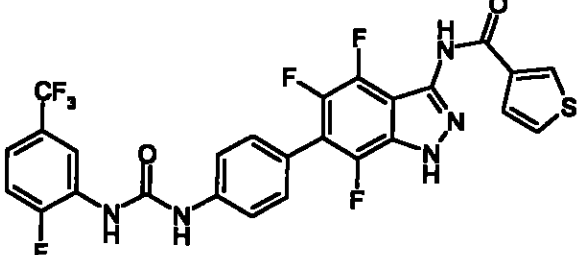
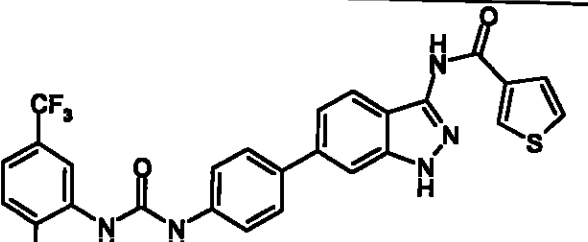
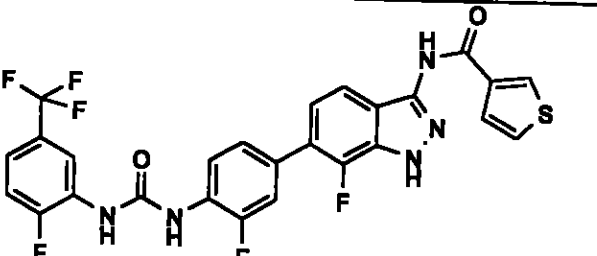
(productos de la invención) a diferentes concentraciones a partir de soluciones madres de 10 mM en tubos separados. Se obtienen así diluciones de 1000 μ M, 333,3 μ M, 111,1 μ M, 37,03 μ M, 12,35 μ M, 4,11 μ M y 1,37 μ M. Un μ l de cada una de estas soluciones (o 1 μ l de DMSO para los controles) se transfiere a continuación a los pocillos de la placa de ensayo. En cada uno de los pocillos, se añaden a continuación 19 μ l de una solución de una mezcla de adenosintrifosfato (ATP) y de ATP γ ^{33} P en el tampón quinasa a la concentración de 5,26 μ M de ATP total y de 78,9 μ Ci/ml de ^{33} P. La reacción enzimática se inicia por adición de 10 μ l por pocillo de una solución del complejo CDK4/ciclina D1 a 250 nM en el tampón de quinasa que contiene 1 mM de ditioneitol (o 10 μ l de tampón de quinasa que contiene 1 mM de ditioneitol para los ensayos en blanco reaccionantes). Al final de las diferentes adiciones el volumen final en cada pocillo es 100 μ l, la concentración final del sustrato es 1,8 μ M, las concentraciones finales en inhibidores son 10 μ M, 3,33 μ M, 1,11 μ M, 0,37 μ M, 0,123 μ M, 0,041 μ M y 0,014 μ M (según la concentración de la dilución intermedia), la concentración final en ATP es 1 μ M, la cantidad final de ^{33} P es 1,5 μ Ci/pocillo, la concentración final de complejo CDK4/ciclina D1 es 25 nM.

Después de las adiciones de todos los reactivos, la placa de ensayo se incuba a 30°C bajo agitación orbital a 650 rpm. Después de la incubación, la placa se lava tres veces por 300 μ l por pocillo de tampón PBS (solución salina tamponada con fosfato, pH = 7,4 sin calcio ni magnesio, referencia 10010-015, Gibco BRL). La incorporación de ^{33} P al péptido sustrato se mide por recuento por centelleo con un aparato Packard Top-Count.NXT. La actividad inhibidora de los productos de la invención se evalúa por determinación de la concentración de inhibidor que provoca una disminución de 50 % de la actividad enzimática (CI₅₀).

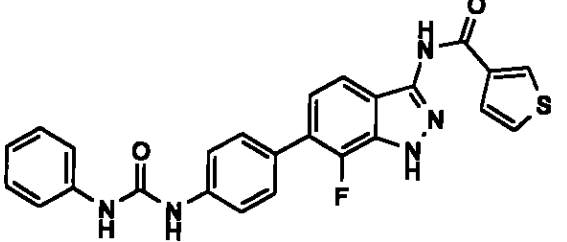
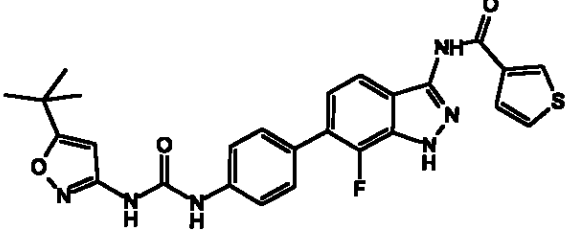
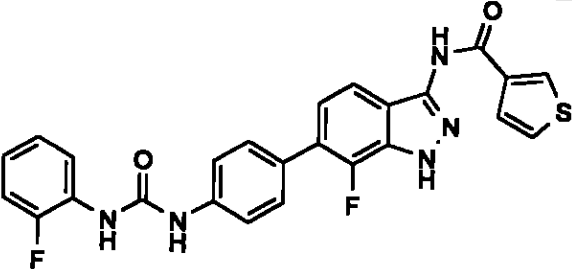
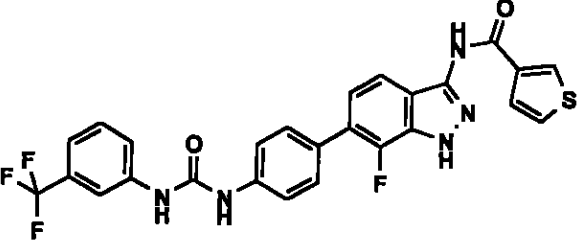
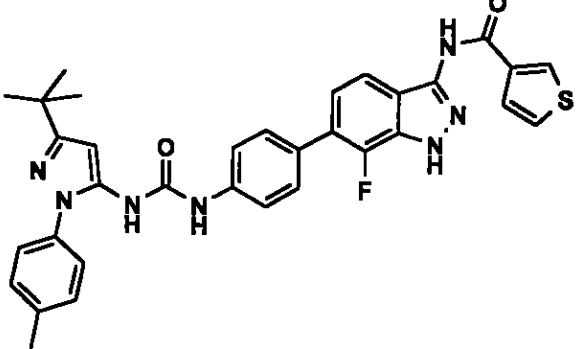
25

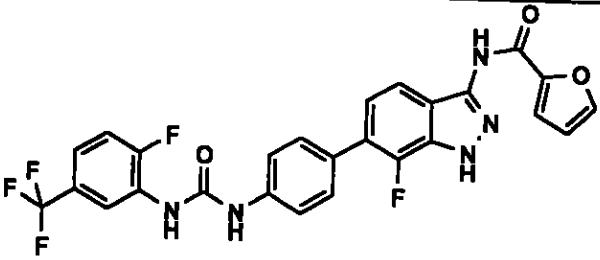
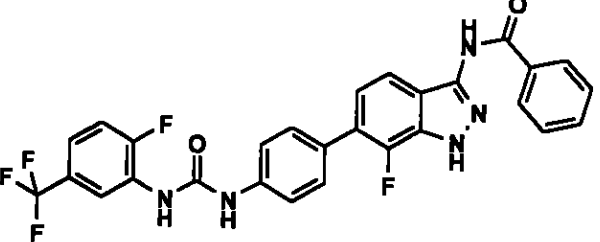
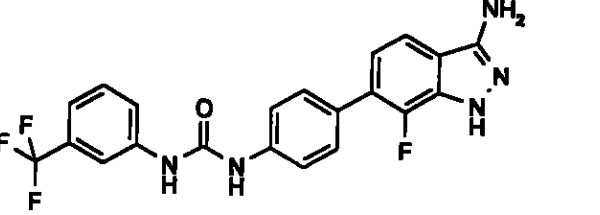
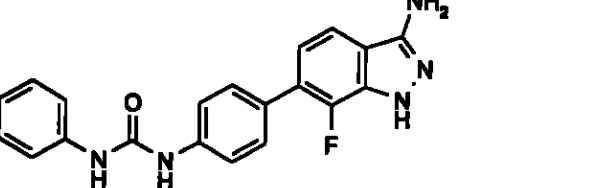
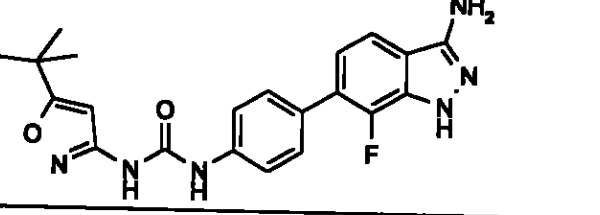
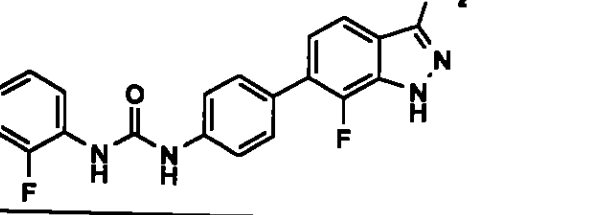
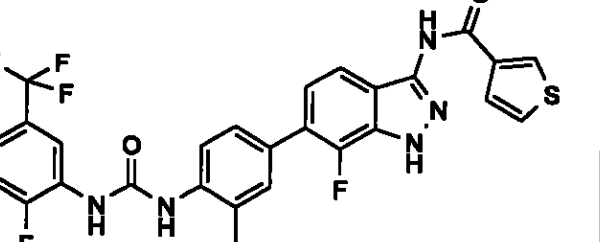
Resultados: Tabla 1:

Estructura	Ejemplo	CI ₅₀ (nM)			
		KDR	TIE2	Aurora 2	CDK4
	1	33	1785	113	nd
	2	10000	15	200	132
	3	864	4	133	145
	4	164	799	465	nd
	5	1873	2	37	55

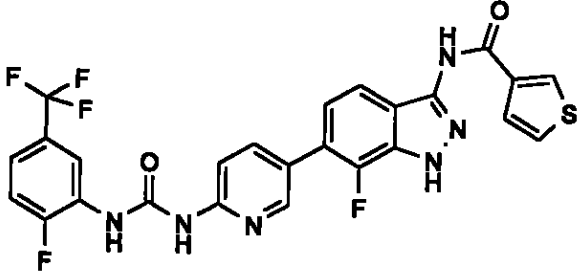
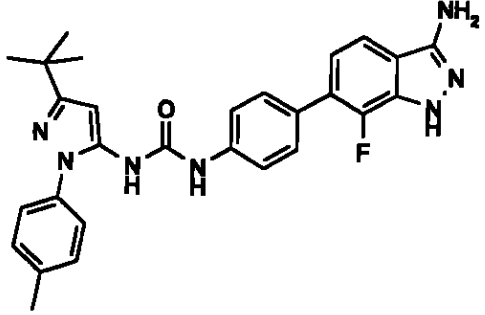
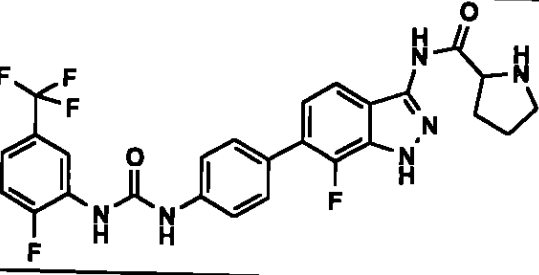
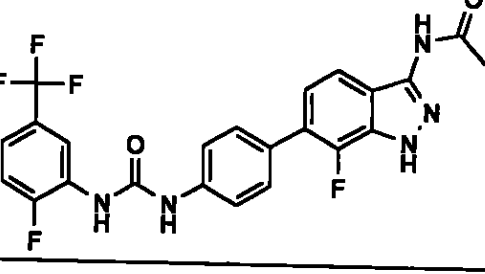
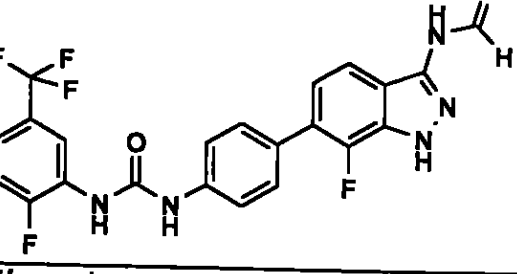
	6	8	9	36	nd
	7	122	51	172	nd
	8	6585	10	87	117
	9	693	46	1751	nd
	10	166	18	171	nd
	11	37	11	185	nd

- 68 -

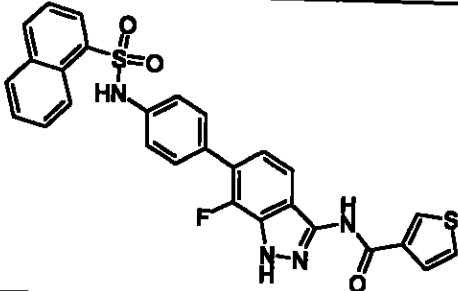
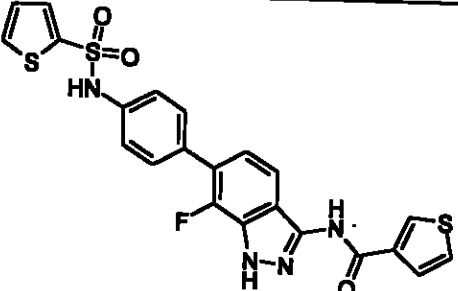
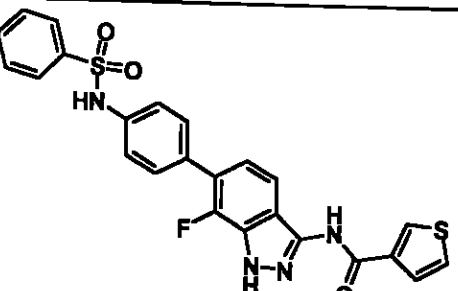
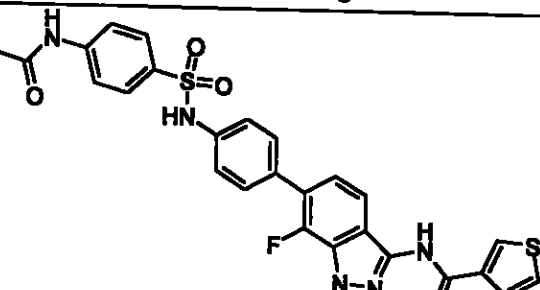
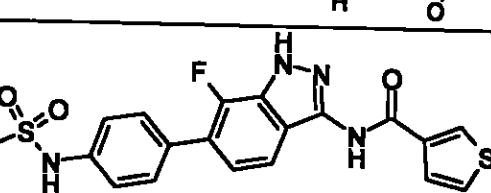
	12	2771	36	14	nd
	13	29	31	65	nd
	14	4218	50	23	nd
	15	40	20	28	nd
	16	19	3	142	nd

	17	29	8	60	nd
	18	77	26	346	nd
	19	329	231	92	nd
	20	1000 0	502	63	nd
	21	85	174	68	nd
	22	1944	5850	143	nd
	23	15	16	296	nd

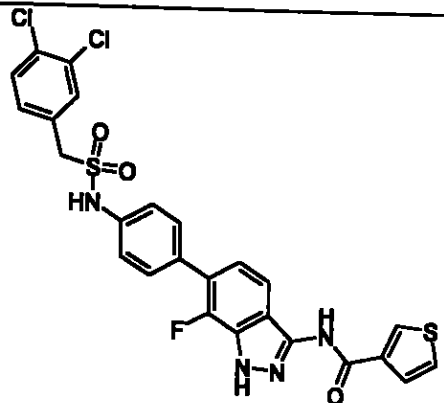
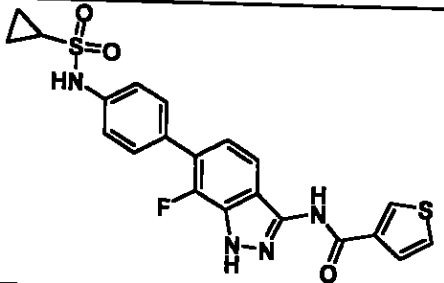
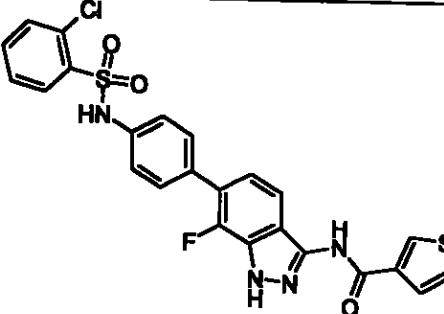
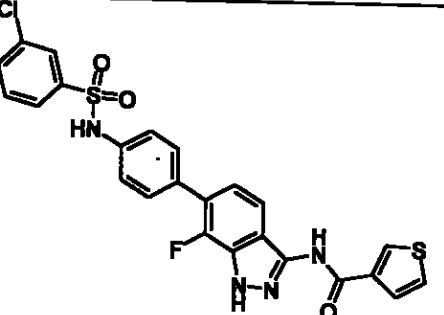
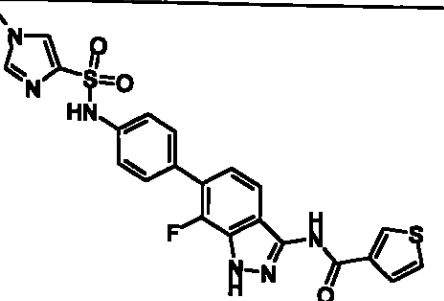
- 70 -

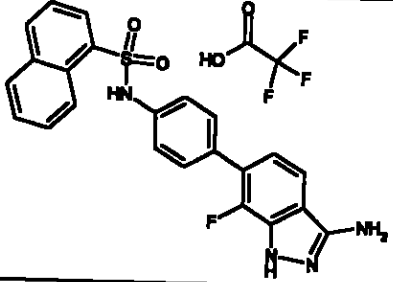
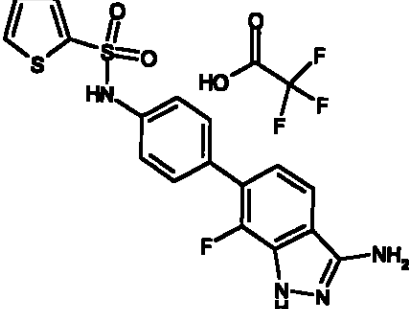
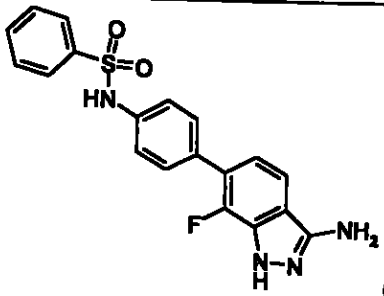
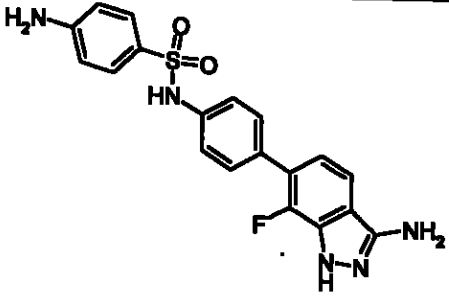
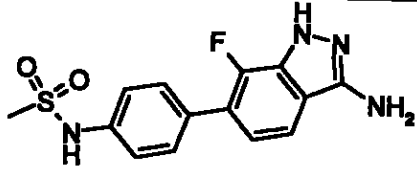
	24	1000 0	229	10000	nd
	25	11	17	94	nd
	26	1055	626	3378	nd
	27	79	143	335	nd
	28	164	176	520	nd
Véase el compuesto 4	29	164	799	465	nd

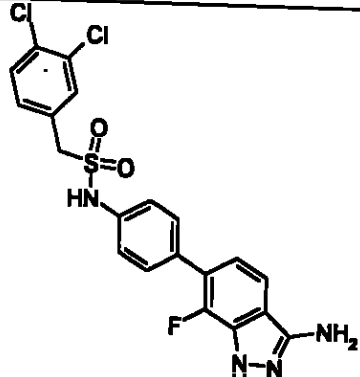
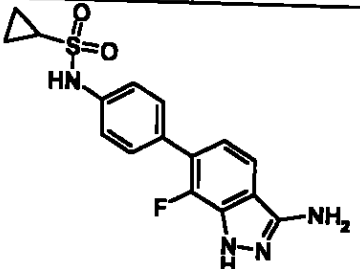
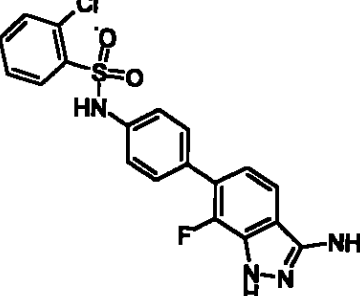
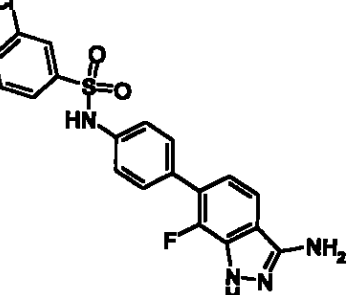
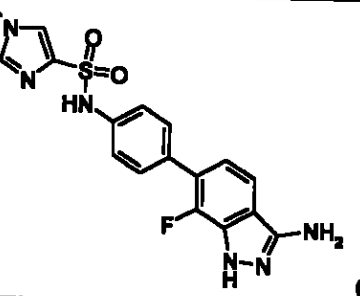
- 71 -

	30	nd	nd	nd	490
	31	nd	nd	nd	730
	32	nd	nd	nd	747
	33	nd	nd	nd	1214
	34	nd	nd	nd	2089

- 72 -

	35	nd	nd	nd	nd
	36	nd	nd	nd	3604
	37	nd	nd	nd	51
	38	nd	nd	nd	419
	39	nd	nd	nd	3647

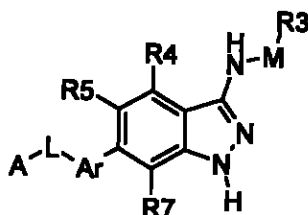
	40	nd	nd	nd	nd
	41	nd	nd	nd	nd
 CF ₃ COOH	42	nd	nd	nd	nd
 CF ₃ COOH	43	nd	nd	nd	nd
 CF ₃ COOH	44	nd	nd	nd	nd

 CF₃COOH	45	nd	nd	nd	nd
 CF₃COOH	46	nd	nd	nd	nd
 CF₃COOH	47	nd	nd	nd	nd
 CF₃COOH	48	nd	nd	nd	nd
 CF₃COOH	49	nd	nd	nd	nd

is: producto intermedio de síntesis
 nd: no determinado

REVENDICACIONES

1. Producto que responde a la fórmula (I) siguiente:



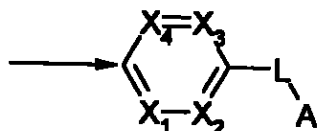
Fórmula (I)

5 en la cual:

- 1) A se selecciona del grupo constituido por: H, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido;
- 2) Ar se selecciona del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido;
- 10 3) L se selecciona del grupo constituido por: enlace, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO₂, NH-CO-NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH, CH₂-NH-CO-NH, y NH-CO-NH-CH₂;
- 15 4) M se selecciona del grupo constituido por: enlace, CO, NH, CO-NH, CS-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO₂, CO-NH-SO₂, NH-CH₂, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, y CO-CH₂-NH;
- 20 5) R3 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquileo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclico sustituido, alquileo, alquileo sustituido, y alquinilo sustituido;
- 25 6) R4, R5 y R7 se seleccionan independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R1), OS(O₂)(R2), N(R2)(R1), N=C(R2)(R1), N(R2)C(O)(R1), N(R2)C(O)O(R1), N(R6)C(O)N(R2)(R1), N(R6)C(S)N(R2)(R1), N(R2)S(O₂)(R1), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R1), C(=N(R1))(R2),

5 C(=N(OR1))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R1); en el cual cada R2, R1, R6 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquileo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclico sustituido, alquileo, alquileo sustituido, y alquinilo sustituido; en el cual, cuando R2 y R1 están simultáneamente presentes en uno de los R4, R5 y R7, pueden estar unidos entre si para formar un ciclo.

10 2. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque Ar-L-A es:



en la cual cada X₁, X₂, X₃ y X₄ se elige independientemente entre N y C-R11, en la cual R11 se selecciona del grupo constituido por: H, halógeno, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R1), OS(O₂)(R2), N(R2)(R1), N=C(R2)(R1), N(R2)C(O)(R1),
 15 N(R2)C(O)O(R1), N(R6)C(O)N(R2)(R1), N(R6)C(S)N(R2)(R1), N(R2)S(O₂)(R1), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R1), C(=N(R1))(R2), C(=N(OR1))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R1); en el cual cada R2, R1, R6 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquileo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileo sustituido, al-
 20 quinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclico sustituido, alquileo, alquileo sustituido, y alquinilo sustituido; en el cual, cuando R2 y R1 están simultáneamente presentes en R11, pueden estar unidos entre si para formar un ciclo.

3. Producto según la reivindicación 2, caracterizado porque R11 se selecciona del
 25 grupo constituido por H, F, Cl, metilo, NH₂, OCF₃, y CONH₂.

4. Producto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque R4, R5 y R7 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br y metilo.

5. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R7 se selecciona del grupo constituido por F, Cl, Br y metilo.

30 6. Producto según la reivindicación 5, caracterizado porque R7 es F.

7. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R4 es H.
8. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R5 es H.
- 5 9. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque L-A se elige entre NH₂, NH-A, NH-CO-NH-A y NH-SO₂-A.
- 10 10. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque A se selecciona del grupo constituido por fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo; indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, y benzotiazolilo; eventualmente sustituido.
11. Producto según la reivindicación 10, caracterizado porque A se elige entre fenilo, isoxazolilo, fenilo sustituido, e isoxazolilo sustituido.
12. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque A está sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo, alquilo halogenado, alquilenilo, alquinilo, arilo, O-alquilo, O-Arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-Arilo, S-heteroarilo, estando cada uno eventualmente sustituido con un sustituyente elegido entre alquilo(C1-C3), halógeno, y O-alquilo(C1-C3).
- 15 13. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque A está sustituido con un segundo sustituyente seleccionado del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8)(R9)CO(R8), alquilo (C1-C3)-OH, alquilo (C1-C3)-N(R8)(R9), alquilo(C1-C3)-(R10), alquilo (C1-C3) -COOH, N(R8)(R9); en el cual R8 y R9 se eligen independientemente entre H, alquilo(C1-C3), alquilo(C1-C3)-OH, alquilo(C1-C3)-NH₂, alquilo(C1-C3)-COOM, alquilo(C1-C3)-SO₃M; en el cual, cuando R8 y R9 son simultáneamente diferentes de H, puede estar unidos para formar un ciclo; en el cual M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el cual R10 es H o un heterociclo no aromático eventualmente sustituido con un grupo que comprende 2 a 7 átomos de carbono, y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.
- 20 25 14. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque A es fenilo o isoxazolilo sustituido con halógeno, alquilo(C1-C4), alquilo (C1-C3) halogenado, O-alquilo(C1-C4), S-alquilo(C1-C4), O-alquilo(C1-C4) halogenado, S-alquilo(C1-C4) halogenado.
- 30

15. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque M se selecciona del grupo constituido por enlace, CO, CO-NH, y SO₂.
16. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque R3 se selecciona del grupo constituido por arilo, heteroarilo, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido.
17. Producto según la reivindicación 16, caracterizado porque R3 es heteroarilo sustituido.
18. Producto según la reivindicación 17, caracterizado porque el heteroarilo se elige entre tienilo, pirrolilo, furilo, indolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, y piridazinilo.
19. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque R4 y R5 son H.
20. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige del grupo constituido por:
- 15 1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.
- N-[6-[4-(2,3-Diclorobencenosulfonilamino)-fenil]-1H-indazol-3-il]-(tiofen-3-il-carboxamida), y
- N-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-fenil]-2,3-diclorobencenosulfonamida.
21. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige del grupo constituido por:
- 20 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil) urea,
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-[7-fluoro-3-(tiofen-3-il-carbonilamino)-1H-indazol-6-il]-fenil]-urea,
- 25 N-[6-[4-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-fenil]-7-fluoro-1H-indazol-3-il]-(tiofen-3-il-carboxamida),
- N-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-2,3-diclorobencenosulfonamida,

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[4,5,7-trifluoro-3-(tiofen-3-il-carbonilamino)-1H-indazol-6-il]-fenil}-urea, y

N-[6-(4-amino-fenil)-7-fluoro-1H-indazol-3-il]-(tiofen-3-il-carboxamida).

22. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige del grupo
5 constituido por:

Hidroccloruro de 1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-7-fluorofenil]-2,3-diclorobencenosulfonamida,

1-(4-{4,5,7-Trifluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea,

- 10 1-(4-{3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea,

1-(4-{7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea,

1-(4-{7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-fenil-urea,

- 15 1-(4-{7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(5-terc.butil-isoxazol-3-il)-urea

1-(4-{7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-fenil)-urea,

- 20 1-(4-{7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(5-trifluorometil-fenil)-urea,

1-(4-{7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(5-terc.butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea,

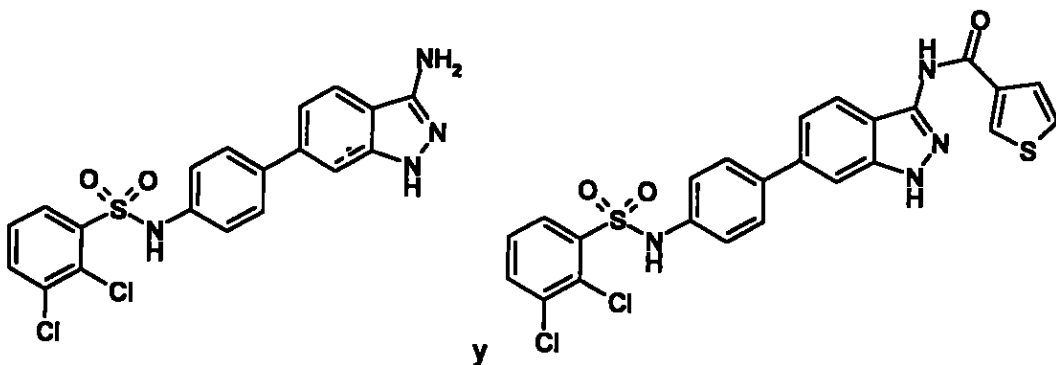
1-(4-{7-Fluoro-3-[(furan-2-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea,

- 25 1-(4-{7-Fluoro-3-[fenil-carbonilamino]-1H-indazol-6-il}-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea,

1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

- 80 -

- 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-fenil-urea,
- 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(5-terc.butil-isoxazol-3-il)-urea
- 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea,
- 1-[4-(7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il)-2-metil-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea,
- 5 1-[4-(7-Fluoro-3-[(tiofen-3-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il)-piridin-2-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea,
- 1-[4-(3-Amino-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(5-terc.butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea,
- 10 1-[4-(7-Fluoro-3-[(L-pirrolidin-2-il)-carbonilamino]-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea,
- 1-[4-(7-Fluoro-3-acetilamino-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea, y
- 15 1-[4-(7-Fluoro-3-formilamino-1H-indazol-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea.
23. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre uno de los compuestos 30 a 39.
24. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre uno de los compuestos 40 a 49.
- 20 25. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre:



26. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque está en forma:

- 1) no quiral, o
- 2) racémica, o
- 5 3) enriquecida en un estereoisómero, o
- 4) enriquecida en un enantiómero;

y porque eventualmente está salificado.

27. Composición farmacéutica que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

28. Uso de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, como agente inhibidor de una reacción catalizada por una quinasa.

29. Uso de un producto según la reivindicación 28, caracterizado porque la quinasa se elige entre Aurora 2, CDK4, KDR y Tie2.

15 30. Uso de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico.

31. Uso según la reivindicación 30, caracterizado porque el estado patológico es cáncer.

20 32. Uso según la reivindicación 30, caracterizado porque el estado patológico se elige psoriasis, glaucoma, leucemias, enfermedades asociadas al sistema nervioso central, inflamaciones, enfermedades asociadas a una desregulación de la proteína JNK1, enfermedad de Alzheimer, enfermedades asociadas a una proliferación celular anormal, y diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D409/12 C07D409/14 C07D405/12 C07D231/56 C07D413/12
C07D403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2004/113304 A (DAVIDSEN STEVEN K ; MICHAELIDES MICHAEL R (US); DAI YUJIA (US); JI ZHI) 29 December 2004 (2004-12-29) * exemples 370,377,378 et revendication 41 *	1-4, 7-14,19, 26-28, 30-32
X,P	WO 2004/062662 A (AVENTIS PHARMA SA) 29 July 2004 (2004-07-29) abstract; claims	1-32
X	WO 03/097610 A (MARTINA KATIA ; BRILL WOLFGANG (IT); PHARMACIA ITALIA SPA (IT)) 27 November 2003 (2003-11-27) * exemples 5,7,8 et table X, pages 55-73 * -/-	1-4,7,8, 15-19, 26-28, 30-32

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 2005

Date of mailing of the international search report

20/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/001335

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/199511 A1 (GANDHI VIRAJKUMAR ET AL) 23 October 2003 (2003-10-23) * revendication 20, page 112, ligne 8 à partir du bas *	1,2,4,7, 8,19, 26-28, 30-32
X	WO 03/078403 A (AVENTIS PHARMA SA ; HALLEY FRANCK (FR); ROONEY THOMAS (FR); DUTRUC-ROS) 25 September 2003 (2003-09-25) cited in the application * nombreux composés des revendications 7 (pages 201-203), 8 (pages 205-210), 17 (pages 213-221) *	1-4,7-9, 15,19, 26-28, 30-32
X	WO 03/051847 A (WARD ROBERT WILLIAM ; BORDAS VINCENT JULIEN EUGENE (GB); SMITHKLINE BE) 26 June 2003 (2003-06-26) cited in the application * exemples 5-10,13,14,17-30,32,34,35 *	1-4,7,8, 15,19, 26-28, 30-32
X	GB 816 382 A (GEN ANILINE & FILM CORP) 15 July 1959 (1959-07-15) * composé intermédiaire de l'exemple XI, page 6, ligne 37 *	1-4,7,8, 22
Y	WO 2004/022544 A (AVENTIS PHARMA SA) 18 March 2004 (2004-03-18) abstract; claims	1-32
Y	EP 1 403 255 A (SUMITOMO PHARMA) 31 March 2004 (2004-03-31) abstract; claims	1-32
A	WO 03/011833 A (AVENTIS PHARMA SA ; THOMPSON FABIENNE (FR); BACQUE ERIC (FR); TABART M) 13 February 2003 (2003-02-13) abstract; claims	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR2005/001335

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

BOX II.1

Although claims 28 and 29 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the product or composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

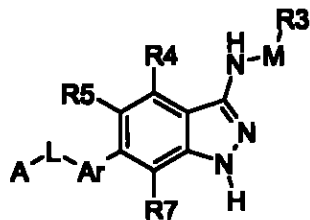
PCT/FR2005/001335

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004113304	A	29-12-2004	NONE	
WO 2004062662	A	29-07-2004	AU 2003278250 A1 BR 0316606 A CA 2507948 A1 EP 1572200 A1	10-08-2004 11-10-2005 29-07-2004 14-09-2005
WO 03097610	A	27-11-2003	AU 2003227741 A1 BR 0311291 A CA 2486101 A1 EP 1506176 A1	02-12-2003 29-03-2005 27-11-2003 16-02-2005
US 2003199511	A1	23-10-2003	WO 03051366 A2	26-06-2003
WO 03078403	A	25-09-2003	AU 2003242809 A1 BR 0308373 A CA 2478542 A1 CN 1656078 A EP 1487804 A2 FR 2836915 A1 HR 20040824 A2 JP 2005530711 T MA 27230 A1 US 2004014802 A1	29-09-2003 11-01-2005 25-09-2003 17-08-2005 22-12-2004 12-09-2003 30-06-2005 13-10-2005 01-02-2005 22-01-2004
WO 03051847	A	26-06-2003	AU 2002353186 A1	30-06-2003
GB 816382	A	15-07-1959	NONE	
WO 2004022544	A	18-03-2004	AU 2003278249 A1 BR 0314098 A CA 2497351 A1 CN 1678589 A EP 1537087 A1 MA 27392 A1	29-03-2004 19-07-2005 18-03-2004 05-10-2005 08-06-2005 01-06-2005
EP 1403255	A	31-03-2004	WO 02100833 A1 US 2004138286 A1	19-12-2002 15-07-2004
WO 03011833	A	13-02-2003	EP 1414805 A1 FR 2827861 A1 JP 2005503376 T US 2004162276 A1	06-05-2004 31-01-2003 03-02-2005 19-08-2004

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06 122131		(51) Int Cl: C07D 408/12	
22) Fecha de solicitud: 04/12/06		(71) Solicitante(s) AVENTIS PHARMA S.A.	
(30) Prioridad (31) 0406042 (32) 04/06/2004 (33) FR		(72) Inventor(es) FRANK HALLEY Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04/12/2006		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 12/01/2006	
Fecha de presentación de la solicitud: 01/06/2005		N° publicación: WO 2006/003276 A1	
No. de solicitud PCT/FR2005/001335			
(54) Título: INDAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU USO			

Reivindicación(es):

1. Producto que responde a la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

en la cual:

- 1) A se selecciona del grupo constituido por: H, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido;
- 2) Ar se selecciona del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido;
- 3) L se selecciona del grupo constituido por: enlace, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO₂, NH-CO-NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH, CH₂-NH-CO-NH, y NH-CO-NH-CH₂;

- 4) M se selecciona del grupo constituido por: enlace, CO, NH, CO-NH, CS-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO₂, CO-NH-SO₂, NH-CH₂, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, y CO-CH₂-NH;
- 5) R3 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocíclico, alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocíclico sustituido, alqueno, alqueno sustituido, y alquinilo sustituido;
- 6) R4, R5 y R7 se seleccionan independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R1), OS(O₂)(R2), N(R2)(R1), N=C(R2)(R1), N(R2)C(O)(R1), N(R2)C(O)O(R1), N(R6)C(O)N(R2)(R1), N(R6)C(S)N(R2)(R1), N(R2)S(O₂)(R1), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R1), C(=N(R1))(R2), C(=N(OR1))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2),



Expediente No		No de Follo
06122131		
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

Arte final

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rég. 08-122131- -00000-0000
P.O. 2008-12-04 10:00:40 Usp. 2008-12-04 10:00:40
Pag. 11 PATENTE/IN
Evo: 370 PASSENA/IN
Act 411 PASSENA/IN Folio 144

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89,330
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59936392	21/11/2006	33,115,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 12457 841 010 0

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

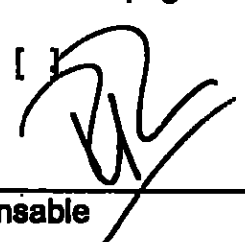
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	6 122131
	Solicitud internacional	PCT/FR/2005/001335
	Fecha inicio fase nacional	01/12/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

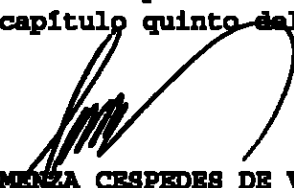
883

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 Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. 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. 26-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 Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 ENE. 2007 lerazo