



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REGISTRACION CSA 146

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

08-10488

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

7-AZA-INDAZOLES SUSTITUIDOS: COMPOSICIONES QUE LOS

CONTIENEN, PROCEDIMIENTO DE FABRICACION Y UTILIZACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/432

71. SOLICITANTE

AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO

ANTONY, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-010488- -00000-0000

Fecha: 2008-02-04 17:06:34 Dep. 2020 NUECREACIÓN
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **AVENTIS PHARMA S.A.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
FranciaDomicilio: Antony,
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ 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@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Kristen BJERGARDE** ✓
11232 N. Flat Granite Drive,
85737 Tucson,
Estados Unidos de América
3. **Marcel PATEK** ✓
6965 N. Leonardo da Vinci Way,
85704 Tucson,
Estados Unidos de América
5. **Martin SMRCINA** ✓
11854 North Crescendo Drive,
85737 Tucson,
Estados Unidos de América
7. **Michel TABART** ✓
3 rue Paul Langevin,
91290 La Norville,
Francia
9. **Vincent LEROY** ✓
11 Rue Pasteur,
94130 Nogent sur Marne,
Francia
11. **Mark DODSON** ✓
1500 East Push Wilderness Drive,
Oro Valley,
Arizona 85737,
Estados Unidos de América

2. **Anil NAIR** ✓
12936 Salt Cedar Drive,
85737 Tucson,
Estados Unidos de América
4. **Martha ACKERMAN-BERRIER** ✓
3730 West Goret Road,
Tucson,
Arizona 85745,
Estados Unidos de América
6. **Eric BACQUE** ✓
123 allée de la Clairière,
91190 Gif Sur Yvette,
Francia
8. **Baptiste RONAN** ✓
15 allée des Noisetiers,
92140 Clamart,
Francia
10. **Fabrice VIVIANI** ✓
7 Rte de Durningen,
67370 Avenheim,
Francia
12. **Catherine SOUAILE** ✓
12 avenue Jean Bouin,
94600 Choisy le Roi,
Francia

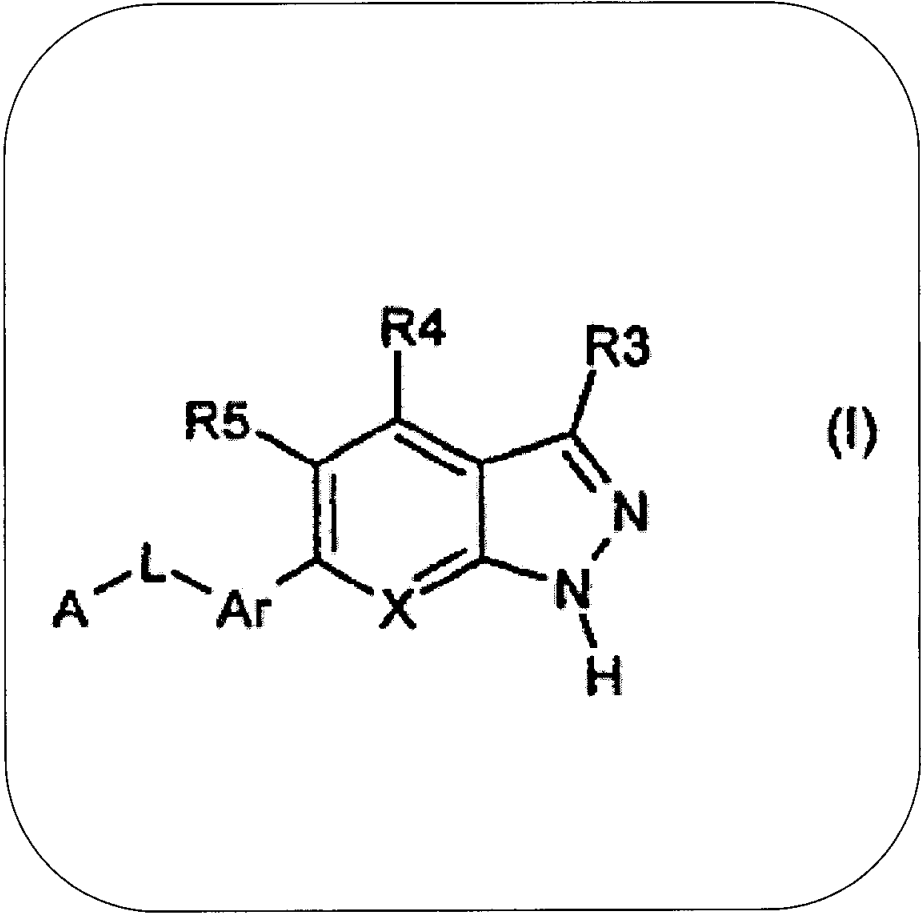
5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2006/001861Publicación Internacional No. WO 2007/017577 A1Fecha: 1 de agosto de 2006Fecha: 15 de febrero de 2007

6 Título (54) 7-AZA-INDAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCEDIMIENTO DE FABRICACION Y UTILIZACION			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 471/004			
8 Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		FR	4 de agosto de 2005
		(31) Número de Solicitud	
		0508316	
9 Comprobante de pago No.: 08-5,079 Fecha: 21 de enero de 2008 08-5,078 21 de enero de 2008			
10 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.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 Usaqué T.P. 31.929

AHP

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/017577 A1

Descripción:

Páginas 48 en el idioma original

Páginas 49 en español

Reivindicaciones: Número (s) 24

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, COLOMBIA

Pour brevets, modèles d'utilité, dessins industriels; marques de fabrique, de service, noms commerciaux, enseignes, slogans.

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

REPRESENTACION Y PODER

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Consiste que la présente certification de signature a été effectuée conformément à la loi française

Pour le Ministre et par délégation



AVENTIS PHARMA S.A.

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

REPRESENTATION ET POUVOIR

4576

12457
1895

por el presente nombramos a **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **CONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; y **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas; y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Je soussigné M^{re} Hervé POMMERY

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Madame Magali LE PENNEC

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

Aventis Pharma S.A.

Fondé de Pouvoir

Apposée sur le présent document

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

CAVELIER ABOGADOS

WPPERERE-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.6)

par cet instrument désigne à **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **CONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; et **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliés à Bogotá, Colombie, Carrera 4ª N° 72-35, conformément au paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier comme principal et les autres comme suppléants, dans leur ordre, comme (mes) (nos) représentants dans toutes les affaires concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera le principal en cas d'absence ou d'empêchement temporaire ou définitif de celui-ci. La même règle sera appliquée quand il faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas exercer la représentation moyennant déclaration par devant Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à l'étranger; et s'il s'agissait d'empêchement, avec le certificat respectif. Si un des nommés venait à manquer définitivement, le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empêchement du représentant principal, ou de son premier ou second suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur représentation dans leur ordre, l'un ou les autres, suivant le cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce moment-là l'exercice de la représentation par le premier, deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

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, autorise(ons) 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, defensives, 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 ce pouvoir, transiger, concilier, admettre les faits du procès, renoncer, et ratifier les actes des agents officiels ou personnes sans mandat.

Signaturerocopia, CH... GIE CON EL ORIGINAL QUE HE... A LA VISTA

Magali LE PENNEC
04 FEB 2008

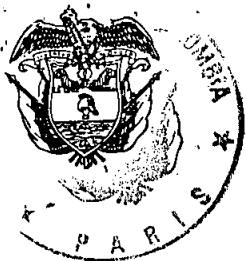
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 FEB 2018

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



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 compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

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

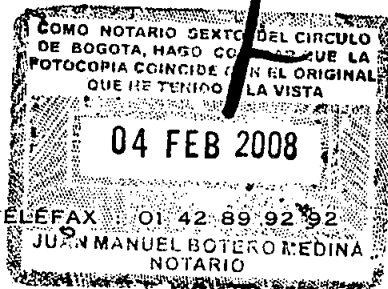

Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

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).

12. RUE DE BERRI - 75008 PARIS - TÉL. : 01 53 93 91 91 - TELEFAX : 01 42 89 92 92



CMC- 12457-80-001-7

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Ministre No. 2680/91

264/00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

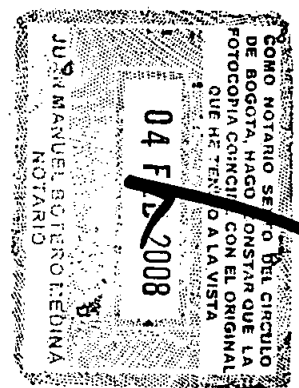
2000 DEC 12 A 10 21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

608553

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



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.



8

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en Paris, 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 Paris. 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.

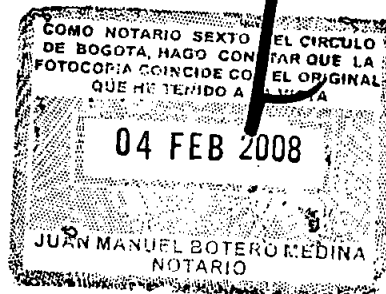
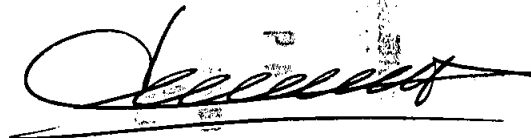
Traducción oficial No. 264/00.

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 Intérprete Oficial
FRANÇES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



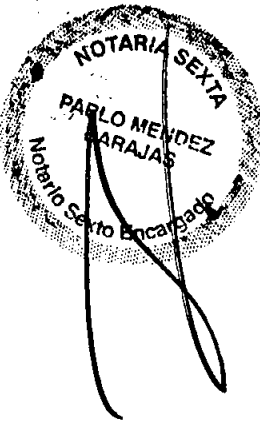
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR _____

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 TEXTO

2000 DIC 18 A. P. J.

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Jean Jacques H. Turpin

495453

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE EMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 FEB 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELÉFONO: (57) (1) 347-3611
TELÉFAX: (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,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

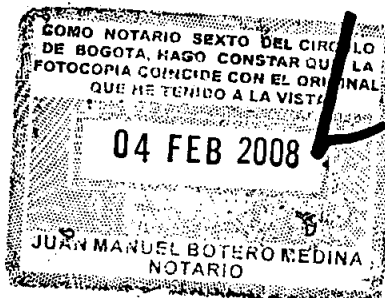
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
09 NOV. 2000

Santafé de Bogotá D. C.

Año Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente,

German
Cavelier y Emilio
Ferreiro

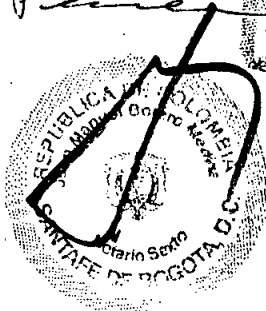
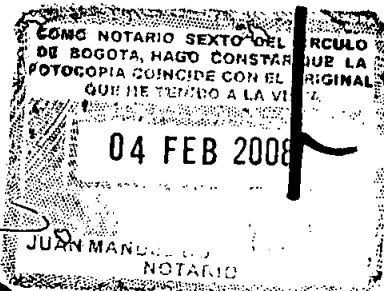
quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. # 2.877.924 Bta
cc # 438.019.4529

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

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(a) 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..

German Cavelier

Emilio Ferreiro



(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
15 février 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/017577 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 213/85 (2006.01)

(FR). VIVIANI, Fabrice [FR/FR]; 46 Rue Jules Fossier,
F-95380 Louvres (FR). SOUAILLE, Catherine [FR/FR];
12 Avenue Jean Bouin, F-94600 Choisy Le Roi (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/001861

(74) Mandataire : LE PENNEC, Magali; Aventis Pharma
S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony Cedex (FR).

(22) Date de dépôt international : 1 août 2006 (01.08.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0508316 4 août 2005 (04.08.2005) 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) : BJER-
GARDE, Kristen [US/US]; 11232 North Flat Granite
Drive, Oro Valley, Arizona 85737 (US). NAIR, Anil
[IN/US]; 12936 North Salt Cedar Drive, Oro Valley,
Arizona 85737 (US). PATEK, Marcel [US/US]; 6965
N. Leonardo Da Vinci Way, Tucson, Arizona 85704
(US). DODSON, Mark [US/US]; 1500 East Push
Wilderness Drive, Oro Valley, Arizona 85737 (US).
ACKERMAN-BERRIER, Martha [US/US]; 3730 West
Goret Road, Tucson, Arizona 85745 (US). SMRCINA,
Martin [CZ/US]; 11854 N. Cescendo Dr., Tucson, Ari-
zona 85737 (US). LEROY, Vincent [FR/FR]; 11 Rue
Pasteur, F-94130 Nogent Sur Marne (FR). BACQUE,
Eric [FR/FR]; 123 Allée de La Clairière, F-91190 Gif
Sur Yvette (FR). TABART, Michel [FR/FR]; 3 Rue Paul
Langevin, F-91290 La Norville (FR). RONAN, Baptiste
[FR/FR]; 15 Allée Des Noisetiers, F-92140 Clamart

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

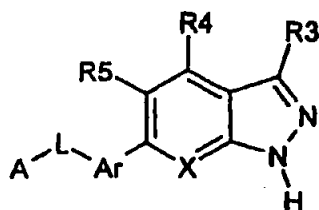
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

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

(54) Title: 7-SUBSTITUTED AZA-INDAZOLES, COMPOSITIONS CONTAINING SAME, PRODUCTION METHOD AND
USE THEREOF

(54) Titre : 7-AZA-INDAZOLES SUBSTITUES, COMPOSITIONS LES CONTENANT, PROCEDE DE FABRICATION ET
UTILISATION



(I)

(57) Abstract: The invention relates to specific novel 7-aza-indazoles having
formula (I), which modulate the activity of proteins, particularly kinases, com-
positions containing same and the use thereof as a medicament, in particular as
anticancer agents.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux 7 - aza-indazoles de
formule (I) spécifiques présentant une activité modulatrice de l'activité de pro-
téines, en particulier des kinases, des compositions les contenant, et leur utiliza-
tion comme médicament, en particulier en tant qu'agents anticancéreux.

WO 2007/017577 A1

7-AZA-INDAZOLES SUBSTITUES, COMPOSITIONS LES CONTENANT,
PROCEDE DE FABRICATION ET UTILISATION

La présente invention concerne notamment de nouveaux composés chimiques, particulièrement de nouveaux 7-aza-indazoles substitués, des compositions les
5 contenant, et leur utilisation comme médicaments.

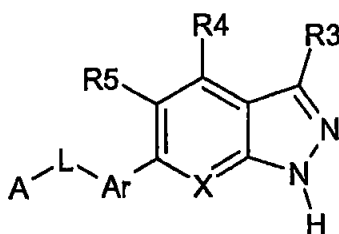
Plus particulièrement, l'invention concerne de nouveaux 7-aza-indazoles spécifiques présentant une activité anticancéreuse, via la modulation de l'activité de protéines, en particulier des kinases.

A ce jour, la plupart des composés commerciaux utilisés en chimiothérapie posent
10 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
15 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'enzymes 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
20 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
25 représentent des cibles attractives pour traiter les maladies cancéreuses ainsi que d'autres maladies.

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

Ces produits répondent à la formule (I) suivante :

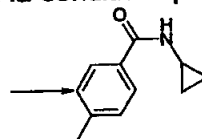


Formule (I)

dans laquelle :

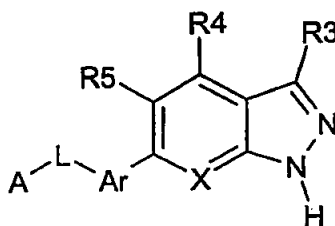
- 1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, hétérocyclyle substitué, cycloalkyle, et cycloalkyle substitué ;
- 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par : NH, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, NH-CO, CO-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, et NH-CO-CH₂-CO-NH;
- 3) X est N ou NO ;
- 4) R₃ est sélectionné dans le groupe constitué par H et NHMR³, dans lequel M est sélectionné dans le groupe constitué par : liaison, CO, CO-NH, CS, CS-NH, SO₂; et dans lequel R³ est 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, et hétérocyclyle substitué ;
- 5) R₄ est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, alkyle, alkyle substitué, OR⁴, N(R⁵)(R⁶), CON(R⁵)(R⁶), , dans lequel R⁴ est choisi parmi H, phényle, phényle substitué, alkyle, alkyle substitué, et dans lequel R⁵ et R⁶ sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué ou bien R⁵ et R⁶ sont liés entre eux pour former un cycle saturé de 4 à 8 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, éventuellement substitué;

- 6) R5 est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, R'2, CN, O(R'2), OC(O)(R'2), OC(O)N(R'2)(R'3), OS(O₂)(R'2), N(R'2)(R'3), N=C(R'2)(R'3), N(R'2)C(O)(R'3), N(R'2)C(O)O(R'3), N(R'4)C(O)N(R'2)(R'3), N(R'4)C(S)N(R'2)(R'3), N(R'2)S(O₂)(R'3), C(O)(R'2), C(O)O(R'2), C(O)N(R'2)(R'3), C(=N(R'3))(R'2), C(=N(OR'3))(R'2), S(R'2), S(O)(R'2), S(O₂)(R'2), S(O₂)O(R'2), S(O₂)N(R'2)(R'3) ; dans lequel chaque R'2, R'3, R'4 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; et R'2 et R'3 peuvent être liés entre eux pour former un cycle contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N ;
- À la condition que lorsque X est N, R3 est NH₂, Ar et A sont phényle non substitué, L est NHCO lié en para de Ar, et R5 est H, alors R4 n'est pas choisi parmi : phényle, *o*-chlorophényle, cinnamyle, α -furfuryle, *o*-hydroxyphényle, *p*-hydroxy-*m*-méthoxyphényle, *p*-méthylthiophényle, *p*-méthoxyphényle, *o*-nitrophényle, *m*-phénoxyphényle, et à la condition que lorsque X est N, R5 est H,



- R4 est H, et Ar-L-A est un groupe
- alors R3 n'est pas choisi parmi : amino, acétylamino, [(4-fluorophényl)carbonyl]amino, (2-méthylpropanoyl)amino, -(cyclopentylcarbonyl)amino, propanoylamino, [(4-méthylphényl)carbonyl]amino, [[4-(méthoxy)phényl]carbonyl]amino, (2-thiénylcarbonyl)amino, (méthylsulfonyl)amino, -[(4-fluorophényl)sulfonyl]amino, (éthylsulfonyl)amino, (propylsulfonyl)amino, (3-thiénylsulfonyl)amino, [(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]amino, (2-thiénylsulfonyl)amino, (1-méthyléthyl)amino.

Des produits de formule (I) préférés répondent à la définition suivante :

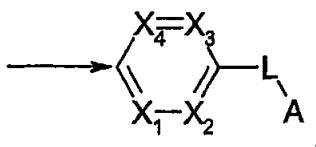


Formule (I)

dans laquelle :

- 1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle, cycloalkyle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, hétérocyclyle substitué, et cycloalkyle substitué ;
 - 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par : NH, 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, et NH-CO-CH₂-CO-NH;
 - 3) X est N ;
 - 4) R₃ est sélectionné parmi H, NH₂ et NHCOR³ et R³ 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, et hétérocyclyle substitué ;
 - 5) R₄ est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, alkyle, alkyle substitué, CON(R⁵)(R⁶) dans lequel R⁵ et R⁶ sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué ou bien R⁵ et R⁶ sont liés entre eux pour former un cycle saturé de 4 à 8 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, éventuellement substitué ;
 - 6) R₅ est H.
25. Dans les produits de formule (I), Ar est choisi parmi un thiazolyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué, ou bien Ar est un thiazolyle, ou bien Ar-L-A est :

5



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

Des substituants L-A préférés sont avantageusement choisis parmi NH-CO-NH-A et
 5 NH-SO₂-A. Une combinaison L-A particulièrement efficace est obtenue lorsque L-A est NHCONH-A.

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

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

Le substituant A est très avantageusement substitué par un premier substituant
 15 sélectionné dans le groupe constitué par halogène, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, O-alkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituant choisi parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle.

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

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

Un substituant R4 est avantageusement sélectionné dans le groupe constitué par H et CON(R"5)(R"6), avec R"5 et R"6 tels que définis précédemment.

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

- a) non chirale, ou
- b) racémique, ou
- c) enrichie en un stéréoisomère, ou
- d) 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. Un objet de la présente invention est un médicament caractérisé en ce qu'il comprend un produit de formule (I) ou un sel d'addition de ce composé à un acide
20 pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du produit de formule (I).

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
25 peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

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
30 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
5 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.

Grâce à leur faible toxicité et leurs propriétés pharmacologiques et biologiques, les composés de la présente invention trouvent leur application dans le traitement de
10 tout carcinome ayant un degré de vascularisation important ou induisant des métastases ou enfin dans des pathologies de type lymphomes et leucémies.

Ces composés représentent une thérapie de choix soit seul soit en association avec une chimiothérapie ou radiothérapie adaptée et/ou en association avec d'autres composés possédant des activités anti-angiogènes comme les inhibiteurs des
15 VEGFs ou des FGFs. Ainsi les produits de formule générale (I) sont notamment utiles pour le traitement ou la prévention d'un état pathologique caractérisé en ce que le produit est administré seul ou en association avec d'autres principes actifs notamment des anti-cancéreux tels que des produits cytotoxiques, cytostatiques, anti-angiogéniques, ou anti-métastatiques.

20 Les composés de la présente invention peuvent donc 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
25 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
- 30 • les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoïdes (paclitaxel et docétaxel)

- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- les inhibiteurs de topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex
- 5 • les fluoropyrimidines telles que la 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
- les analogues d'adénosine tels que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- 10 • le méthotrexate et l'acide folinique
- 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
- 15 • les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine, par exemple la CA4P, des chalcones ou de la colchicine, par exemple le ZD6126, et leurs prodrogues
- les agents anti-angiogéniques tels que le bevacizumab, le sorafenib ou le sunitinib malate
- 20 • les agents thérapeutiques inhibiteurs d'autres tyrosine kinases tels que l'imatinib, le gefitinib et l'erlotinib.

Lorsque les composés de la présente invention sont associés à un autre traitement ou à un traitement par des radiations, ces traitements peuvent alors 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 ou plusieurs kinases. FAK, KDR et Tie2 sont des kinases pour lesquelles les produits de l'invention seront particulièrement utiles en tant qu'inhibiteurs.

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

FAK

FAK est une tyrosine kinase cytoplasmique jouant un rôle important dans la transduction du signal transmis par les intégrines, famille de récepteurs hétérodimériques de l'adhésion cellulaire. FAK et les intégrines sont colocalisés dans des structures périmembranaires appelées plaques d'adhérence. Il a été montré dans de nombreux types cellulaires que l'activation de FAK ainsi que sa phosphorylation sur des résidus tyrosine et en particulier son autophosphorylation sur la tyrosine 397 étaient dépendantes de la liaison des intégrines à leurs ligands extracellulaires et donc induites lors de l'adhésion cellulaire [Kornberg L, *et al.* J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442. (1992)]. L'autophosphorylation sur la tyrosine 397 de FAK représente un site de liaison pour une autre tyrosine kinase, Src, via son domaine SH2 [Schaller *et al.* Mol. Cell. Biol. 14:1680-1688. 1994; Xing *et al.* Mol. Cell. Biol. 5:413-421. 1994]. Src peut alors phosphoryler FAK sur la tyrosine 925, recrutant ainsi la protéine adaptatrice Grb2 et induisant dans certaines cellules l'activation de la voie ras et MAP Kinase impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire [Schlaepfer *et al.* Nature; 372:786-791. 1994; Schlaepfer *et al.* Prog. Biophy. Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer and Hunter, J. Biol. Chem. 272:13189-13195. 1997]. L'activation de FAK peut aussi induire la voie de signalisation jun NH2-terminal kinase (JNK) et résulter dans la progression des cellules vers la phase G1 du cycle cellulaire [Oktay *et al.*, J. Cell. Biol. 145:1461-1469. 1999]. Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3-kinase) se lie aussi à FAK sur la tyrosine 397 et cette interaction pourrait être nécessaire à l'activation de PI3-kinase [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152. 1994; Ling *et al.* J. Cell. Biochem. 73:533-544. 1999]. Le complexe FAK/Src phosphoryle différents substrats comme la paxilline et p130CAS dans les fibroblastes [Vuori *et al.* Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613. 1996].

Les résultats de nombreuses études soutiennent l'hypothèse que les inhibiteurs de FAK pourraient être utiles dans le traitement du cancer. Des études ont suggéré que FAK pourrait jouer un rôle important dans la prolifération et/ou la survie cellulaires *in vitro*. Par exemple, dans les cellules CHO, certains auteurs ont démontré que la surexpression de p125FAK conduit à une accélération de la transition G1 à S, suggérant que p125FAK favorise la prolifération cellulaire [Zhao J.-H *et al.* J. Cell Biol. 143:1997-2008. 1998]. D'autres auteurs ont montré que des cellules tumorales

20

traitées avec des oligonucleotides anti-sens de FAK perdent leur adhésion et entrent en apoptose (Xu *et al.*, Cell Growth Differ. 4:413-418. 1996). Il a également été démontré que FAK promeut la migration des cellules *in vitro*. Ainsi, des fibroblastes déficients pour l'expression de FAK (souris « knockout » pour FAK) présentent une

5 morphologie arrondie, des déficiences de migration cellulaire en réponse à des signaux chimiotactiques et ces défauts sont supprimés par une réexpression de FAK [DJ. Sieg *et al.*, J. Cell Science. 112:2677-91. 1999]. La surexpression du domaine C-terminal de FAK (FRNK) bloque l'étirement des cellules adhérentes et réduit la migration cellulaire *in vitro* [Richardson A. and Parsons J.T. Nature. 380:538-540.

10 1996]. La surexpression de FAK dans des cellules CHO, COS ou dans des cellules d'astrocytome humain favorise la migration des cellules. L'implication de FAK dans la promotion de la prolifération et de la migration des cellules dans de nombreux types cellulaires *in vitro*, suggère le rôle potentiel de FAK dans les processus néoplasiques. Une étude récente a effectivement démontré l'augmentation de la prolifération des

15 cellules tumorales *in vivo* après induction de l'expression de FAK dans des cellules d'astrocytome humain [Cary L.A. *et al.* J. Cell Sci. 109:1787-94. 1996; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. De plus, des études immunohistochimiques de biopsies humaines ont démontré que FAK était surexprimé dans les cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde, du colon, du mélanome, du cerveau et du poumon,

20 le niveau d'expression de FAK étant directement corrélé aux tumeurs présentant le phénotype le plus agressif [Weiner TM, *et al.* Lancet. 342(8878):1024-1025. 1993 ; Owens *et al.* Cancer Research. 55:2752-2755. 1995; Maung K. *et al.* Oncogene. 18:6824-6828. 1999; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

KDR

25 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 angiogénique 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

30 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

35 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 angiogénique, 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 (angiopoïétine 1 ou Ang1) qui stimule l'autophosphorylation du récepteur et la signalisation cellulaire [S. Davis et al (1996) *Cell* 87, 1161-1169] et l'antagoniste (angiopoïétine 2 ou Ang2) [P.C. Maisonpierre et al. (1997) *Science* 277, 55-60]. L'angiopoïétine 1 peut synergiser avec le VEGF dans les derniers stades de la néo-angiogénèse [Asahara T. *Circ. Res.*(1998) 233-240]. Les expériences de knock-out et les manipulations transgéniques de l'expression de Tie2 ou de Ang1 conduisent à des animaux qui présentent des défauts de vascularisation [D.J. Dumont et al (1994) *Genes Dev.* 8, 1897-1909 et C. Suri (1996) *Cell* 87, 1171-1180]. La liaison d'Ang1 à son récepteur conduit à l'autophosphorylation du domaine kinase de Tie2 qui est essentielle pour la néovascularisation ainsi que pour le recrutement et l'interaction des vaisseaux avec les péricytes et les cellules musculaires lisses ; ces phénomènes contribuent à la maturation et la stabilité des vaisseaux nouvellement formés [P.C. Maisonpierre et al (1997) *Science* 277, 55-60]. Lin et al (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 et Lin P. (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, ont montré une inhibition de la croissance et de la vascularisation tumorale, ainsi qu'une diminution des métastases de poumon, lors d'infections adénovirales ou d'injections du domaine extracellulaire de Tie-2 (Tek) dans des modèles de xénograpes de tumeur du sein et de mélanome.

Pour les raisons qui suivent, les inhibiteurs de Tie2 peuvent être utilisés dans les situations où une néovascularisation ou angiogénèse se fait de façon inappropriée c'est-à-dire dans les cancers en général mais aussi dans des cancers particuliers tels que le sarcome de Kaposi ou l'hémoangiome infantile, l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite et/ou ses douleurs associées, les maladies inflammatoires de l'intestin telle que la recto-colite hémorragique ou la maladie de Crohn's, les

pathologies de l'œil telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les rétinopathies diabétiques, l'inflammation chronique, le psoriasis.

L'angiogenèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires à partir des vaisseaux pré-existants. L'angiogenèse tumorale (formation de
5 néovaisseaux sanguins), indispensable à la croissance tumorale, est également un des facteurs essentiels de la dissémination métastatique (Oncogene. 2003 May 19;22(20):3172-9 ; Nat Med. 1995 Jan;1(1):27-31.).

Cette néo-vascularisation est due à la migration, puis à la prolifération et à la différenciation des cellules endothéliales sous l'influence de facteurs angiogéniques
10 sécrétés par les cellules cancéreuses et les cellules du stroma (Recent Prog Horm Res. 2000;55:15-35; 35-6).

Le système angiopoïétine 1 / récepteur Tie2 joue un rôle prépondérant dans la maturation des vaisseaux en permettant le recrutement de cellules péri-
15 endothéliales pour stabiliser le vaisseau (Cell. 1996 Dec 27;87(7):1161-9, Recent Prog Horm Res. 2004;59:51-71). Ainsi il a été montré que l'administration de la forme recombinante soluble du domaine extracellulaire du récepteur Tie-2 (exTek) inhibe l'angiogenèse tumorale dans des modèles de tumeurs murines ainsi que le développement métastatique (Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Jul 21;95(15):8829-34 ; Cancer Immunol Immunother. 2004 Jul;53(7):600-8). Dans des
20 cellules endothéliales en culture, la stimulation de Tie-2 active la voie de la PI3 kinase, de p42/p44 voies impliquées dans la prolifération et la migration cellulaire; de la synthèse de PAF (Cell Signal. 2006 Apr 14; ahead of print) voie impliquée dans l'activité pro-inflammatoire. La stimulation de Tie2 stimule la voie de l'Akt et inhibe l'apoptose (Exp Cell Res. 2004 Aug 1;298(1):167-77) une voie de transduction
25 connue pour son importance dans la survie cellulaire.

L'ajout de Extek (récepteur soluble de Tie2) inhibe la formation de pseudo tubules des cellules endothéliales sur Matrigel (Cancer Immunol Immunother. 2004 Jul; 53(7): 600-8. Ces études indiquent que le système Tie-2/Angiopoïétine est
30 nécessaire lors des premiers stades de la formation de bourgeons vasculaires dans les tissus adultes et qu'une fonction du récepteur Tie-2 est d'augmenter la survie des cellules endothéliales au cours de la formation des vaisseaux sanguins. De plus, l'angiopoietine-1 stimule la prolifération des cellules endothéliales lymphatiques ainsi que la lymphangiogenèse (développement des néo-vaisseaux lymphatiques) voie d'accès privilégiés pour le développement métastatique (Blood. 2005 Jun 15;
35 105(12): 4649-56)

Les processus d'angiogenèse jouent ainsi un rôle prépondérant dans la progression de nombreuses tumeurs solides. De plus, il a été montré que la probabilité d'apparition de métastases augmente très fortement avec l'augmentation de la vascularisation de la tumeur primaire (Br J Cancer. 2002 May 20 ; 86(10): 1566-77.

- 5 Le rôle potentiel d'agents pro-angiogéniques dans les leucémies et lymphomes a été également et plus récemment documenté. En effet de manière générale il a été rapporté que des clones cellulaires dans ces pathologies peuvent être soit détruits naturellement par le système immunitaire soit basculer dans un phénotype angiogénique qui favorise leur survie puis leur prolifération. Ce changement de
- 10 phénotype est induit par une sur expression de facteurs angiogéniques notamment par les macrophages et/ou une mobilisation de ces facteurs à partir de la matrice extracellulaire (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM. , *Acta Haematol*, (2001), vol 207, pp106-190.

- Il existe une corrélation entre le processus d'angiogenèse de la moelle osseuse et
- 15 les "extramedullar disease" dans les CML (chronic myelomonocytic leukemia). Différentes études démontrent que l'inhibition de l'angiogenèse, pourrait représenter une thérapeutique de choix dans cette pathologie (Leuk Res. 2006 Jan; 30(1): 54-9 ; Histol Histopathol. 2004 oct. ;19(4): 1245-60. De plus, il est fortement suggéré que l'activation du système Tie2/angiopoietine soit impliquée dans le développement de
- 20 l'angiogenèse de la moelle osseuse chez les patients atteints de myélome multiple (Blood. 2003 Jul 15; 102(2): 638-45.

- L'arthrite rhumatoïde (RA) est une maladie chronique avec une étiologie inconnue. Alors qu'elle affecte de nombreux organes, la forme la plus sévère de RA est une
- 25 inflammation synoviale des articulations progressive aboutissant à la destruction. L'angiogenèse semble affecter de manière importante la progression de cette pathologie. Ainsi, il a été montré que l'activation de Tie2 régule l'angiogenèse dans les tissus synoviaux favorisant le développement de l'arthrite rhumatoïde (Arthritis Rheum. 2003 Sep; 48(9): 2461-71)

- 30 Il a été montré également une sur expression de L'angiopoïentine 1 et de Tie2 dans les tissus synoviaux de patients atteints d'ostéoarthrite corrélée à une néovascularisation active (Shahrara S et al Arthritis Res. 2002;4(3)). Ainsi, il a été montré qu'en bloquant l'activation de Tie2 par l'utilisation d'un adénovirus produisant exTEK (récepteur Tie2 soluble) on obtient une inhibition de l'angiogenèse, du
- 35 développement de l'arthrose et une protection de la dégradation osseuse dans un

modèle de souris où l'arthrose est induite au collagène (Arthritis Rheum. 2005 May; 52(5):1346-8).

- Les IBD (inflammatory bowel disease) comprennent deux formes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : les UC (ulcerative colitis) et la maladie de Crohn's (CD). Les IBD sont caractérisées par une dysfonction immunitaire se traduisant par une production inappropriée de cytokines inflammatoires induisant l'établissement d'un système micro-vasculaire local. Cette angiogenèse d'origine inflammatoire a pour conséquence une ischémie intestinale induite par vasoconstriction (Inflamm Bowel Dis. 2006 Jun;12(6):515-23).
- 10 Les pathologies de l'œil en relation avec des phénomènes de néo vascularisation comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge sont responsables d'une large majorité des cas de cécité dans les pays développés. Les signaux moléculaires qui contrôlent les phénomènes de néo vascularisation dans l'œil tels que les VEGFs ou les angiopoïétines sont des cibles de choix dans ces pathologies (Campochiaro PA. Expert Opin Biol Ther. 2004 Sep;4(9)). Ainsi, il a été montré qu'en bloquant l'activation de Tie2 par l'utilisation d'un adénovirus produisant exTEK (récepteur Tie2 soluble) inhibait la néovascularisation rétinienne et choroïdienne qui est la cause la plus fréquente de la perte de vision (Hum Gene Ther. 2001 Jul 1; 12(10):1311-21)

20

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, 25 pentyle, 1-méthylbutyle, 2-méthylbutyle, 3-méthylbutyle, 1,1-diméthylpropyle, 1,2-diméthylpropyle, 2,2-diméthyl-propyle, 1-éthylpropyle, hexyle, 1-méthylpentyle, 2-méthylpentyle, 1-éthyl-butyle, 2-éthylbutyle, 3,3-diméthylbutyle, heptyle, 1-éthylpentyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, et dodécyle sont des exemples de
- 30 substituant alkyle.

Le terme « alkylène » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant une ou plusieurs insaturations, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthylènyle, 1-méthyléthylènyle, prop-1-ènyle, prop-2-ènyle, Z-1-

méthylprop-1-ènyle, E-1-méthylprop-1-ènyle, Z-1,2-diméthyl-prop-1-ènyle, E-1,2-diméthylprop-1-ènyle, but-1,3-diènyle, 1-méthylidènyl-prop-2-ènyle, Z-2-méthylbut-1,3-diènyle, E-2-méthylbut-1,3-diènyle, 2-méthyl-1-méthylidènylprop-2-ènyle, undéc-1-ènyle et undéc-10-ènyle sont des exemples de substituant alkylène.

- 5 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.

- 10 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.

- 15 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; carbazolyle; et acridyle sont des exemples de substituant hétéroaryle.
- 20

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.

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

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

partiellement insaturé sera monocyclique et comportera 4 ou 5 atomes de carbone et 1 à 3 hétéroatomes.

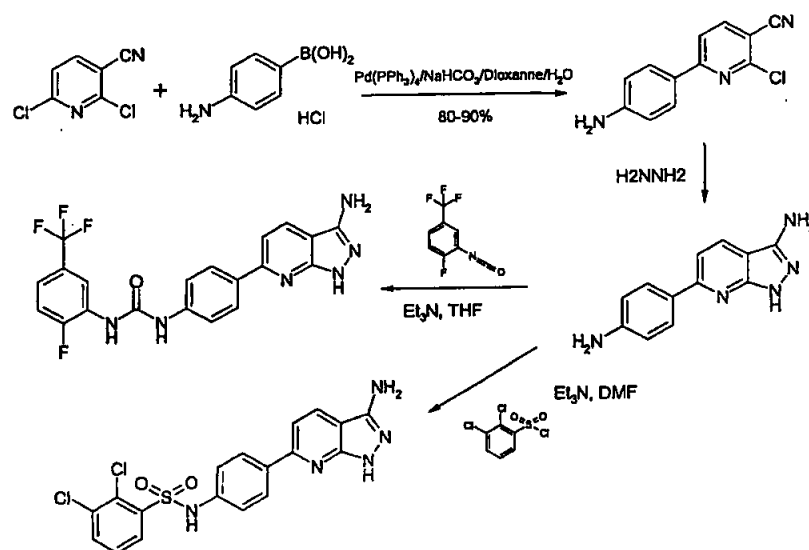
Le terme « substitué » fait référence à un ou plusieurs substituants différents de H, par exemple halogène; alkyle; aryle; hétéroaryle, cycloalkyle; hétérocyclyle; alkylène; alkynyle; OH; O-alkyle; alkyle-OH; O-alkylène; O-aryle; O-hétéroaryle; NH₂; NH-alkyle; NH-aryle; NH-hétéroaryle; N-alkyle-alkyle';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

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

Les produits selon l'invention peuvent être préparés à partir de méthodes conventionnelles de chimie organique.

Le schéma 1 ci-dessous est illustratif de la méthode utilisée pour la préparation des exemples 1 et 3. A ce titre, elle ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

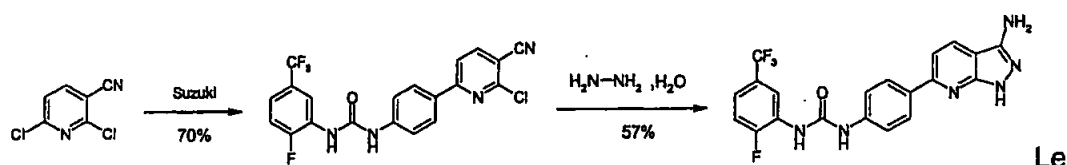
Schéma 1 :



Le schéma 2 ci-dessous est illustratif d'une méthode alternative utilisée pour la préparation de l'exemple 1. A ce titre, elle ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

5

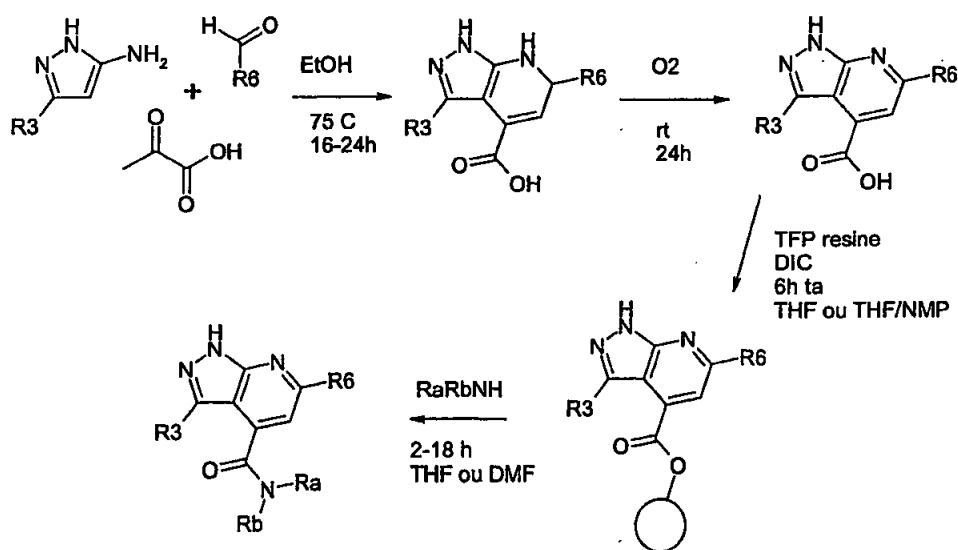
Schéma 2



Le schéma 3 ci-dessous est illustratif d'une méthode utilisée pour la préparation des exemples 6 à 8, 20 à 21, 33 à 35, et 38 à 39. A ce titre, elle ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

10

Schéma 3

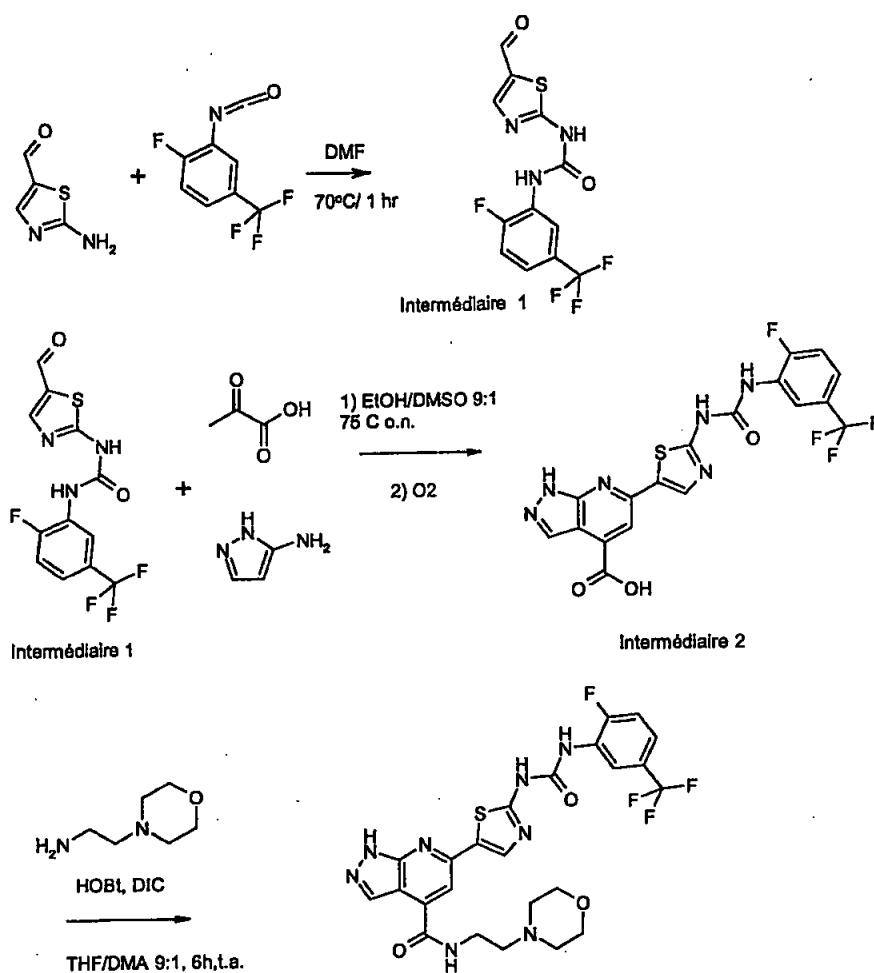


Le schéma 4 ci-dessous est illustratif d'une méthode utilisée pour la préparation des exemples 4, 9 à 19, 22 à 32, 36 à 37, et 44 à 62. A ce titre, elle ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

15

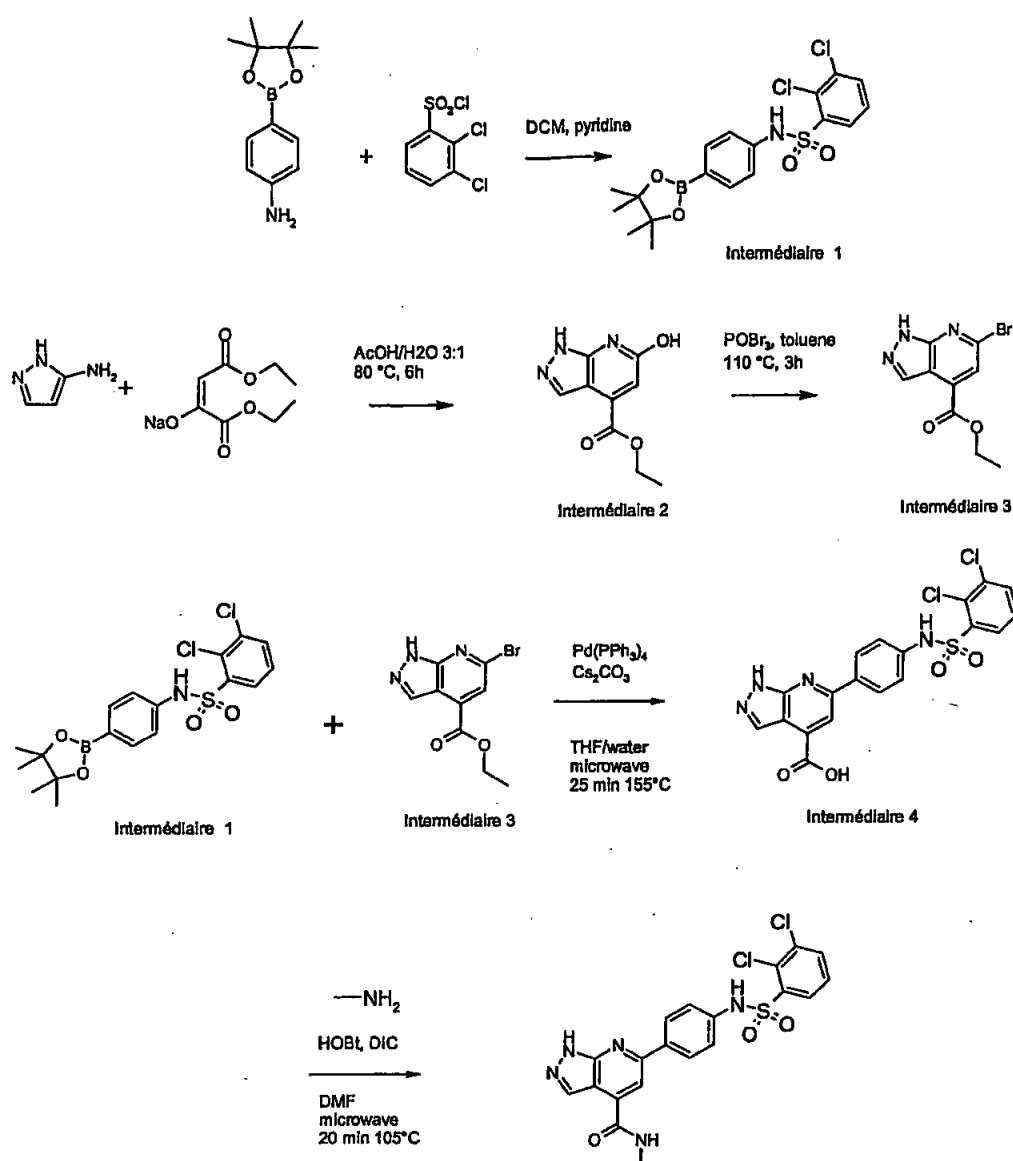
Schéma 4

18



Le schéma 5 ci-dessous est illustratif d'une méthode utilisée pour la préparation des exemples 5, et 40 à 43. A ce titre, elle ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

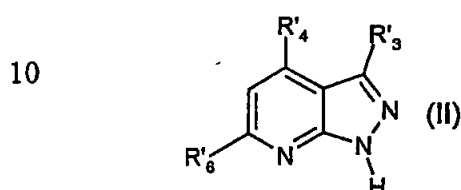
Schéma 5



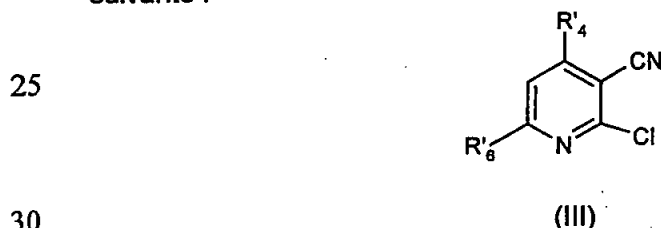
Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en œuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupements protecteurs des fonctions amino, carboxyle et alcool afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent 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'acide trifluoroacétique ou d'iodotriméthylsilane, l'acétyl 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.

- 5 La présente invention a encore pour objet les produits de formule générale (II) suivante :



- dans laquelle R'_4 représente R_4 ou H, $-\text{COOH}$ ou $-\text{COO}-(\text{C}1-\text{C}6)\text{alkyle}$, R'_3 représente H, $-\text{NH}_2$ ou $-\text{NHCO}$ -thiényle, et R'_6 représente un atome d'halogène, un groupe $-\text{Ar}-\text{NH}_2$ où Ar est tel que défini précédemment, ou un groupe $\text{Ar}-\text{L}-\text{A}$ où Ar, L et A sont tels que définis précédemment, et les produits de formule générale (III) suivante :
- 20



- dans laquelle R'_4 représente R_4 ou H, $-\text{COOH}$ ou $-\text{COO}-(\text{C}1-\text{C}6)\text{alkyle}$, et R'_6 représente un atome d'halogène, un groupe $-\text{Ar}-\text{NH}_2$ où Ar est tel que défini précédemment, ou un groupe $\text{Ar}-\text{L}-\text{A}$ où Ar, L et A sont tels que définis précédemment. Ces produits sont notamment utiles comme intermédiaires de synthèse dans les procédés de préparation des produits de formule générale (I).
- 35

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.

- 40 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
5 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
10 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,
15 malonates, succinates, glutarates, adipates, pimélates, maléates, fumarates, citrates, tartrates, lactates, phénylacétates, mandélates, sébacates, subérates, benzoates, phtalates, méthanesulfonates, p-toluène sulfonate, propanesulfonates, xylènesulfonates, salicylates, cinnamates, glutamates, aspartates, glucuronates, galacturonates.

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

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

Les analyses LC/MS ont été réalisées sur un appareil Micromass modèle LCT relié à un appareil HP 1100. L'abondance des produits a été mesurée à l'aide d'un
30 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 Micromass MassLynx. La séparation a été

32

effectuée sur une colonne Hypersil BDS C18, 3 μ m (50 x 4.6 mm), en éluant par un gradient linéaire de 5 à 90% d'acétonitrile contenant 0,05% (v/v) d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau contenant 0,05% (v/v) TFA en 3,5 mn à un débit de 1 mL/mn. Le temps total d'analyse, incluant la période de rééquilibration de la colonne, est de 7 mn.

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

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

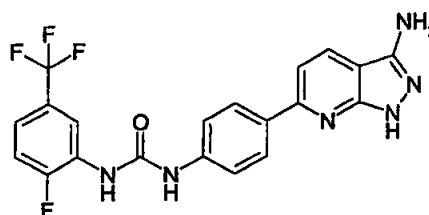
10 Purification par LC/MS:

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

un ion intense correspondant à $[M+2H]^{++}$ a été détecté, la valeur correspondant à la moitié de la masse moléculaire calculée ($MW/2$) est aussi fournie au logiciel FractionLynx. Dans ces conditions, la collecte est aussi déclenchée quand le signal de masse de l'ion $[M+2H]^{++}$ et/ou $[M+Na+H]^{++}$ sont détectés. Les produits ont été collectés en tube de verre tarés. Après collecte, les solvants ont été évaporés, dans un évaporateur centrifuge Savant AES 2000 ou Genevac HT8 et les masses de produits ont été déterminées par pesée des tubes après évaporation des solvants.

Exemple 1

10 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée



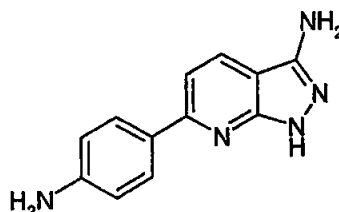
100 mg (0.44 mmol) de 6-(4-Amino-phényl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ylamine sont partiellement mis en solution dans 2.5 mL de THF anhydre. Le mélange est alors dégazé pendant 15 minutes avec de l'argon. 61.55 μ L (44.93 mg, 0.44 mmol, 1 éq.) de triéthylamine sont ensuite ajoutés. La solution est encore une fois dégazée 15 minutes. Finalement, 64.22 μ L (91 mg, 0.44 mmol, 1 éq.) de 2-Fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl-isocyanate sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité 2 heures à température ambiante sous atmosphère inerte. Après réaction, le mélange est filtré. Le filtrat est concentré.

20 Un solide beige est isolé. Ce produit brut est ensuite purifié sur colonne de silice (13 g) C18 phase inverse avec un gradient d'éluant de 5 à 95% d'acétonitrile dans l'eau. Les fractions contenant le produit attendu sont lyophilisées. Un solide blanc est isolé. (10 mg).

MS (ES) $MH^+ m/z=431$.

25 RMN 1H RMN (DMSO- d_6) δ 5,52 (s large, 2H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,49 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,62 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,07 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,60 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 9,21 (m large, 1H) ; 9,63 (m large, 1H) ; 11,9 (m étalé, 1H).

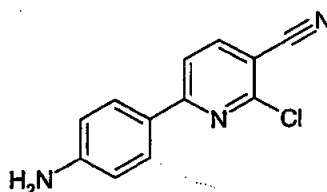
6-(4-Amino-phényl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ylamine :



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée, 0.97 mmol (222 mg) de 6-(4-Amino-phényl)-2-chloro-nicotinonitrile est mis en suspension dans 3.3 mL de 1-Propanol. 0.28 mL (0.290 g, 5.80 mmol, 6 éq.) d'hydrate d'hydrazine est ajouté. La suspension est chauffée 45 minutes à 130°C au four à micro-ondes. Le mélange est filtré et le solide est séché pour obtenir un solide vert (215 mg)
MS (IE) $M^+m/z=225$.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 5.41 (sl, 4H), 6.63 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

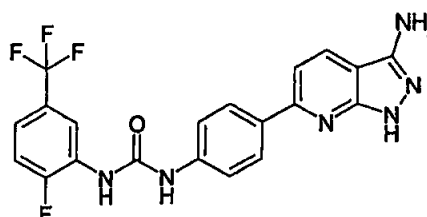
6-(4-Amino-phényl)-2-chloro-nicotinonitrile :



2.89 mmol (500 mg) de 2,6-dichloronicotinonitrile et 3.18 mmol (551 mg, 1.1 éq.) d'acide 4-aminophényl boronique sont mis en solution sous atmosphère inerte dans 33.3 mL de dioxanne. 680 mg (8.09 mmol, 2.8 éq.) de bicarbonate de sodium puis 8.3 mL d'eau sont ensuite ajoutés. Le mélange est agité 5 minutes sous atmosphère inerte puis 334 mg (0.29 mmol, 0.1 eq.) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium est ajouté. Le mélange réactionnel est porté au reflux (100°C) pendant 2 heures puis est refroidi à température ambiante. Le milieu réactionnel est filtré puis extrait quatre fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées. Un solide jaune est alors obtenu. Ce brut est purifié sur une colonne de 90 g de silice, avec un gradient d'éluant de 20% à 50% d'acétate d'éthyle dans l'heptane. On obtient le produit attendu sous la forme d'un solide jaune (531 mg).
MS (ES) $MH^+m/z=230$.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 5.94 (sl, 2H), 6.65 (d, j = 8 Hz, 2H), 7.89 (d, j = 8 Hz, 2H), 7.93 (d, j = 8 Hz, 1H), 8.27 (d, j = 8 Hz, 1H).

Voie alternative pour la préparation de la 1-[4-(3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée (schéma 2) :



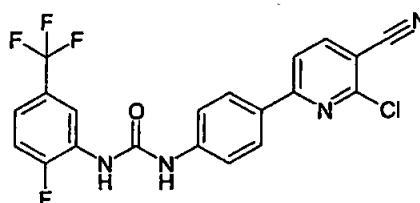
5

0.46 mmol (200 mg) de 1-[4-(6-chloro-5-cyano-pyridin-2-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée est mis en suspension dans 3.2 mL de 1-propanol. 0.13 mL (0.14 g, 2.76 mmol, 6 éq.) d'hydrate d'hydrazine est ajouté. La suspension est chauffée à 80°C pendant 10h. Le mélange est filtré et le solide est séché pour

10

obtenir 140 mg du produit attendu.

1-[4-(6-chloro-5-cyano-pyridin-2-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée :



- 0.578 mmol (100 mg) de 2,6-dichloronicotinonitrile et 0.64 mmol (270 mg, 1.1 éq.) de 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée sont mis en solution sous atmosphère inerte dans 6.6 mL de dioxane. 136 mg (1.62 mmol, 2.8 éq.) de bicarbonate de sodium puis 1.6 mL d'eau sont ensuite ajoutés. Le mélange est agité 5 minutes sous atmosphère inerte puis 33.4 mg (0.029 mmol, 0.05 éq.) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium est ajouté.
- 20 Le mélange est mis au reflux (100°C) pendant 2 heures puis est refroidi à température ambiante. Le milieu réactionnel est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées. Un solide jaune est alors obtenu. Le brut est purifié sur

une colonne de 30 g de silice, avec un gradient d'éluant de 20% à 40% d'acétate d'éthyle dans l'heptane. On obtient un solide jaune (175 mg).

MS (ES) $MH^+m/z=435$.

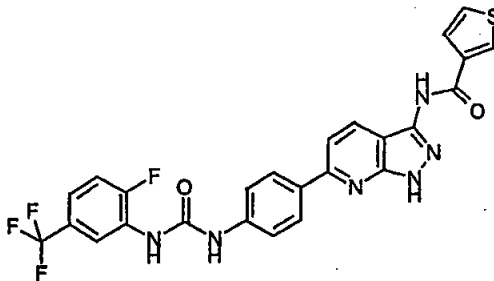
1H RMN (DMSO- d_6) δ 7.40 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.56 (m, 1H).

La 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée est préparée selon le mode opératoire suivant :

A une solution de 1g de 4-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-aniline dans 15 ml de tétrahydrofurane on ajoute à température ambiante 936 mg de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phénylisocyanate, puis 0.64 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18h, puis traité au méthanol, et enfin évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur silice en utilisant comme éluant un mélange chlorure de méthylène / méthanol (99.5/0.5 puis 90/10). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées à sec pour donner 1.45g de 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée sous la forme d'un solide blanc. MS (ES) $MH^+m/z=425$

Exemple 2

Thiophene-3-carboxylic acid (6-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-ureido]-phenyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-amide



Une solution de 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée (80.0 mg, 0.186 mmol) dans la pyridine (2 mL) est refroidie à 5°C sous argon et du chlorure de l'acide thiophène-3-carboxylique (27 mg, 0.186 mmol, 1.0 eq.) est ajouté. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5,5 h. Un autre équivalent de chlorure de l'acide thiophène-3-carboxylique (27 mg, 0.186 mmol) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit. La réaction est reprise à l'eau, puis extraite avec de l'acétate

27

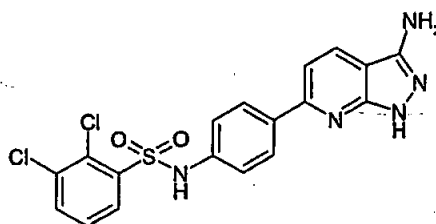
d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois avec une solution salée, séchée avec du sulfate de magnésium et concentrée. Un solide jaune-orangé est alors obtenu. Le brut est purifié sur une colonne de silice, avec un gradient d'éluant de 0% à 5% de méthanol dans le dichlorométhane. On obtient un solide beige : 13.5 mg.

5 MS (ES) $MH^+ m/z=541$.

1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,40 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,65 (d large, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,68 (dd partiellement masqué, $J = 3,0$ et $5,0$ Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,75 (m, 2H) ; 8,15 (d large, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 8,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,50 (d large, $J = 3,0$ Hz, 1H) ; 8,61 (dd, $J = 2,5$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 9,21 (m étalé, 1H) ; 9,67 (m étalé, 1H) ; 10,9 (m étalé, 1H) ; 13,3 (m étalé, 1H) .

Exemple 3

N-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide :



15 100 mg (0.44 mmol) de 6-(4-Amino-phényl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ylamine est mis en solution dans 3 mL de DMF anhydre. La solution est alors dégazée pendant 15 minutes avec de l'argon. 123.8 μ L (89.9 mg, 0.89 mmol, 2 équ.) de triéthylamine est ensuite ajoutée. La solution est encore une fois dégazée 15 minutes. Finalement, 0.109 g (0.444 mmol, 1 équ.) de chlorure de 2,3-dichlorophényl-sulfonyle est ajouté.

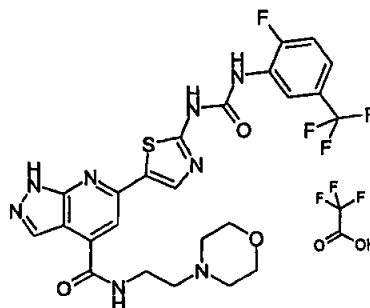
20 La solution est agitée à température ambiante sous argon pendant une nuit. En fin de réaction, 10 mL d'eau est ajouté. Un précipité jaune-brun se forme. Le mélange est filtré. Le solide est séché et purifié sur une colonne de 4 g de silice avec un gradient d'éluant de 0 à 10% de méthanol dans le dichlorométhane. Un solide beige est isolé. (11mg).

25 MS (ES) $MH^+ m/z=434$.

1H RMN (DMSO- d_6 , 373K) δ 5,09 (s large, 2H) ; 7,09 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,40 (t large, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,69 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,85 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,02 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 11,5 (m étalé, 1H) .

Exemple 4

Trifluoroacétate de 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-ureido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-ethyl)-amide :



- 5 Le produit de l'exemple 4 peut être préparé par le procédé décrit plus haut dans le schéma 4:

Synthèse de l'intermédiaire 1 :

- 10 A une solution de 2-amino-thiazole-5-carboxaldéhyde (2.5g, 19.5 mmol) dans du DMF (120 mL) est ajouté du 2-fluoro-(5-trifluorométhyl)phénylisocyanate (4g, 19.5 mmol). La solution est chauffée à 70°C pendant 1h, évaporée et purifiée par chromatographie sur gel de silice, éluant hexane/EtOAc 1:1. Les fractions contenant l'intermédiaire 1 sont réunies et évaporées pour fournir l'intermédiaire 1 sous la forme d'un solide jaune. (4.28 g).

Synthèse de l'intermédiaire 2 :

- 15 A une solution de l'intermédiaire 1 (88 mg, 0.26 mmol) dans un mélange éthanol/DMSO 9:1 (2 mL) est ajoutée une solution de 1H-pyrazol-3-ylamine (22 mg, 0.26 mmol) dans 2 mL du même mélange de solvants contenant de l'acide pyruvique (23 mg, 0.26 mmol). Le mélange est chauffé à 75°C pendant 24h en présence d'oxygène, puis le milieu réactionnel est évaporé à sec pour fournir l'intermédiaire 2 sous forme d'un solide orange qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

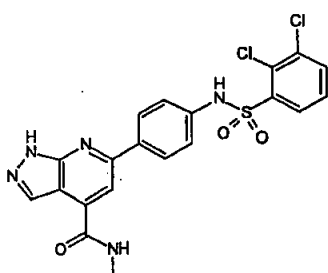
Préparation du produit de l'exemple 4 :

- 25 L'intermédiaire 2 est dissous dans du THF sec (2 mL), du HOBt (36 mg, 0.26 mmol), puis du DIC est ajouté (42 µL, 0.26 mmol). Après 5 min, de la 2-morpholin-4-yl-éthylamine (39 µL, 0.3 mmol) est ajoutée. L'agitation est poursuivie pendant 5h à température ambiante, puis le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant EtOAc/MeOH/TEA 94:5:1 en utilisant un gradient de EtOAc/MeOH/TEA 90:9:1. Les fractions contenant le produit sont combinées et évaporées, puis purifiées par chromatographie LC/MS,

(phase inverse, éluant eau + 0,1% TFA avec un gradient de 25 à 85% d'acétonitrile sur une période de 8 minutes. Les fractions contenant le produit attendu sont rassemblées et évaporées sous pression réduite pour fournir le produit sous forme d'un solide jaune (10.6 mg).

5 Exemple 5

N-[4-(3-Amino-4-méthylaminocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide :



Le produit de l'exemple 5 peut être préparé par le procédé décrit plus haut dans le schéma 5:

Synthèse de l'intermédiaire 1 :

219 mg de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline, sont dissous avec 245mg (1mmol) de chlorure de 2,3-dichlorobenzènesulfonyl dans 2 ml DCM et 120µl (1.5µmol) de pyridine. Le mélange est agité pendant 6 heures à température ambiante puis séché sous vide pour obtenir le produit désiré sous forme d'un solide rouge clair.

MS (ES) MH^+ $m/z=428$

Synthèse de l'intermédiaire 2 :

84 g de sel sodique de diéthyle oxalacétate sont dissous avec 33.2g de 2-amino pyrazole dans 600ml de AcOH/H₂O (1:3). Le mélange est chauffé pendant 6 heures à 80°C. Le produit est précipité après refroidissement, filtré et séché sous vide (17.9g).

¹H NMR (600 M Hz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.74 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz) 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz) 3H)

Synthèse de l'intermédiaire 3 :

2.07g (10 mmol) de l'intermédiaire 2, 20ml de toluène et 2.87g (10 mmol) POBr₃ sont chauffés dans un bain d'huile à 110 °C, sous agitation. Le mélange est évaporé et purifié sur une colonne de silice, élué avec 20% AcOEt 80% hexane pour donner (après évaporation) 300mg du produit recherché.

¹H NMR (600 M Hz, DMSO-d₆) δ ppm: 14.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz) 2H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz) 3H)

Synthèse de l'intermédiaire 4 :

- 5 74 μmol de l'intermédiaire 3 (20 mg), 74 μmol de l'intermédiaire 1, 185 μmol de carbonate de césium, et 7.4 μmol. de Pd (PPh₃)₄ sont dissous dans THF et 20% H₂O (750 μl volume total). Le mélange est chauffé au micro-ondes pendant 25 min à 155°C (puissance 55W). Le produit est évaporé et purifié par chromatographie LC/MS dans l'eau avec 0.1 % d'acide trifluoroacétique et un gradient de 25 à 95 %
- 10 acétonitrile sur 9 minutes. Le produit est séché sous vide MS (ES) MH⁺ m/z=463

Préparation du produit de l'exemple 5

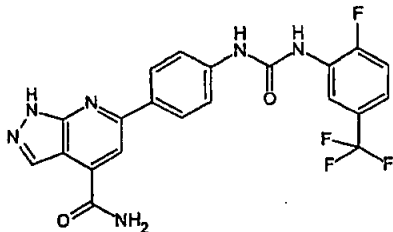
- L'intermédiaire 4 (20mg, 43.3μmol) est dissous dans DMF (0.5 ml), avec HOBt (14.6 mg, 108.25 μmol) et DIC (16.9 μl, 108.25 μmol). 0.5 mmol de méthylamine (1M dans THF, 0.5 ml) sont ajoutés. Le mélange est chauffé au micro-ondes pendant 20 min à
- 15 105°C (puissance 25W). Le produit est évaporé et purifié par chromatographie LC/MS dans l'eau avec 0.1 % d'acide trifluoroacétique et un gradient de 25 à 95 % acétonitrile sur 9 minutes. Le produit est séché sous vide pour obtenir un solide jaune clair.

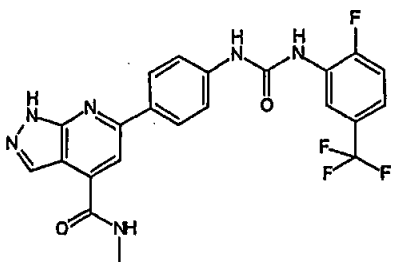
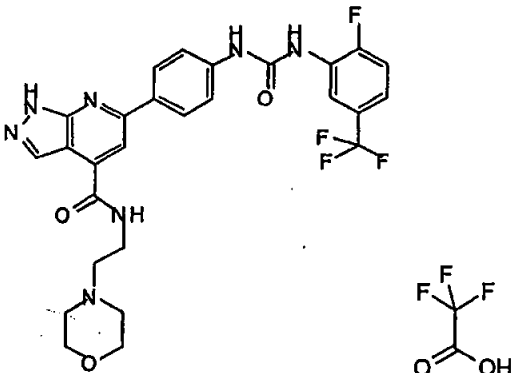
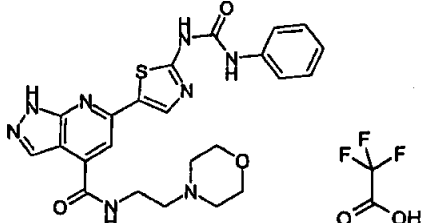
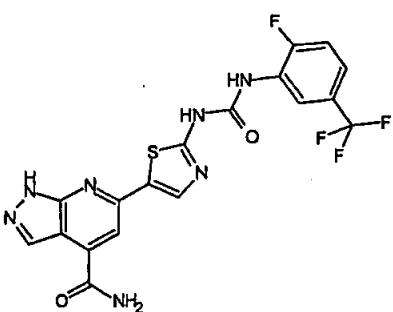
MS (ES) MH⁺ m/z=476

- 20 ¹H NMR (600 M Hz, DMSO-d₆) δppm: 13.79 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz) 2H) 8.09 (d, J = 8.27 Hz) 1H), 7.94 (d, J = 8.05 Hz) 1H), 7.28 (d, J = 4.31 Hz) 2H), 2.88 (d, J = 4.31 Hz) 3H) 7.58 (q, J = 8.08 Hz) 1H), 8.86 (t, J = 4.43 Hz) 1H)

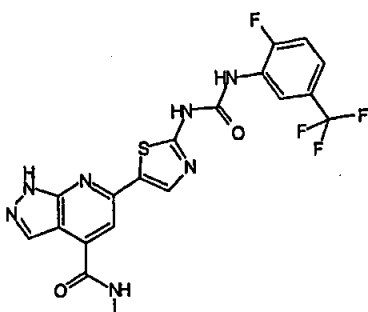
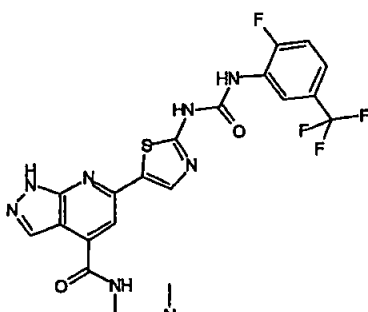
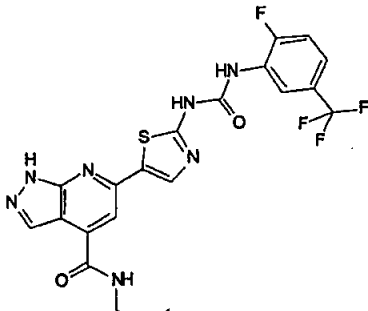
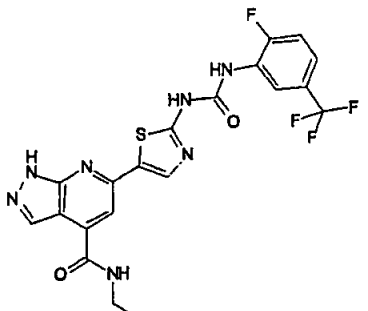
25 **Exemples 6 à 62:**

En opérant selon les modes opératoires décrits précédemment, on obtient les produits du tableau 1 suivant :

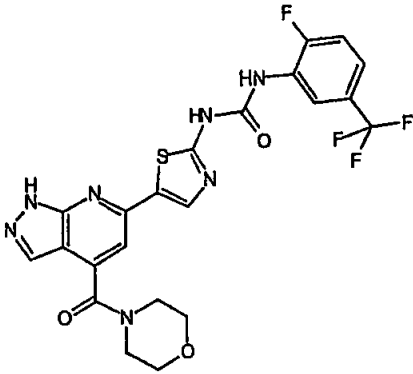
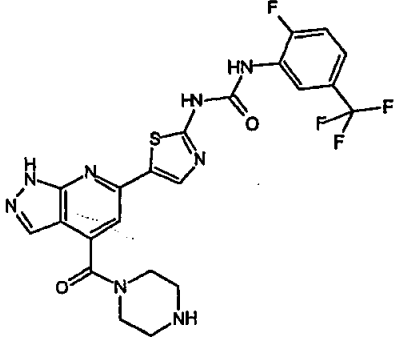
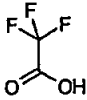
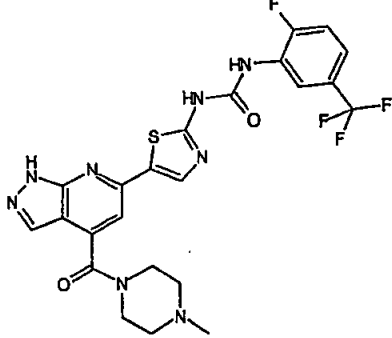
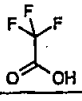
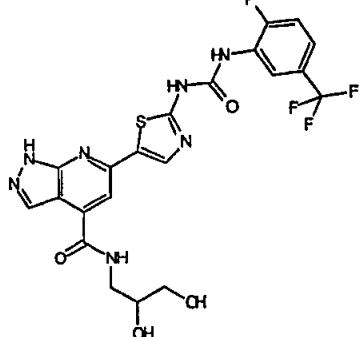
Exemple	Formule	ESI (MS) (m/z)
6		459

7		473
8		573
9		494
10		466

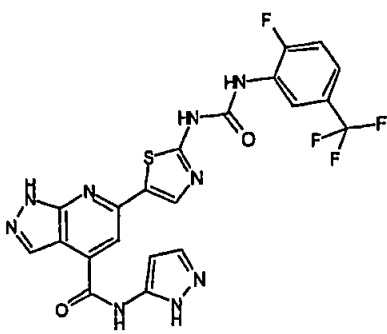
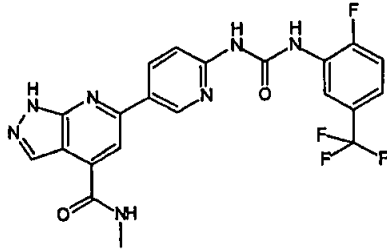
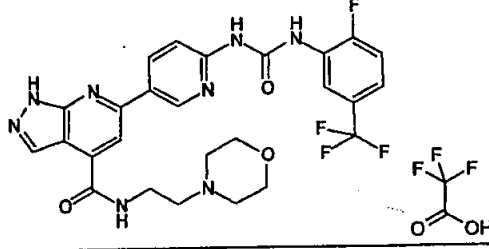
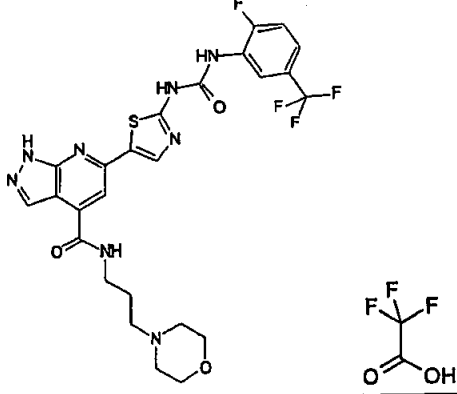
42

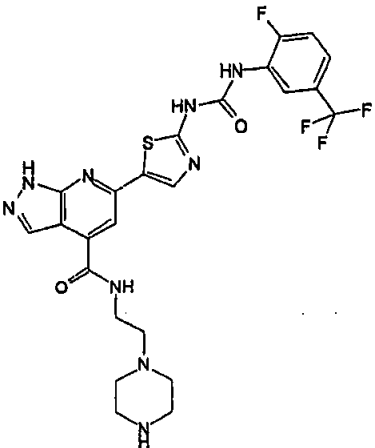
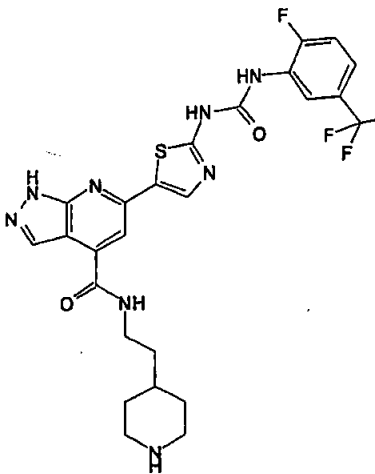
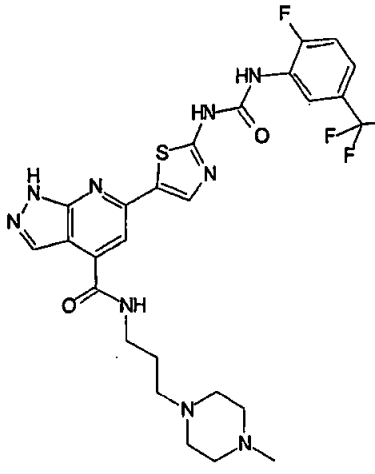
11		480
12		538
13		580
14		561

43

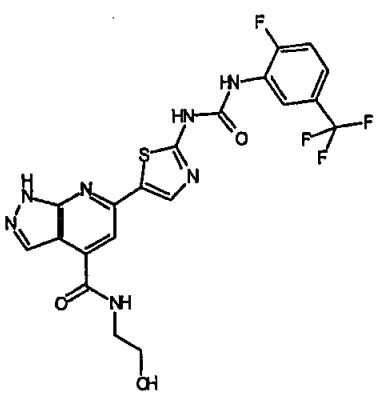
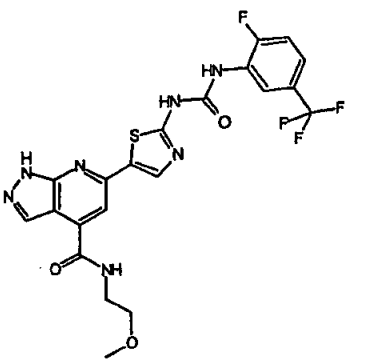
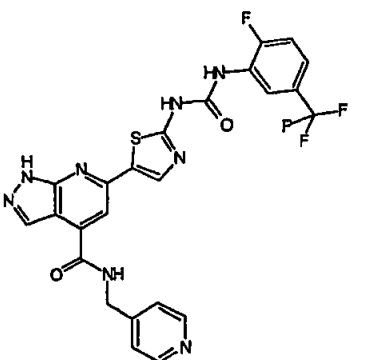
15		536
16	 	535
17	 	550
18		540

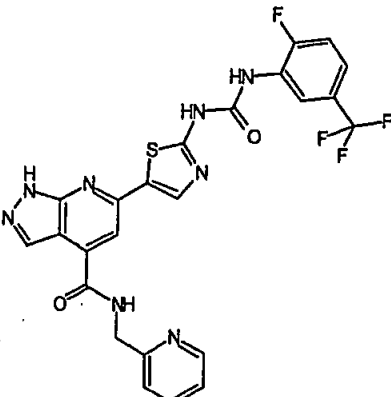
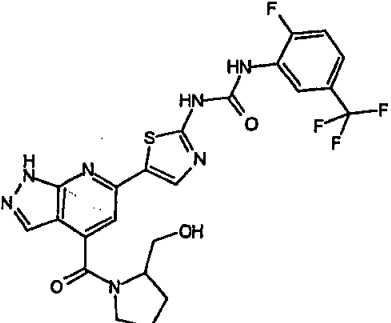
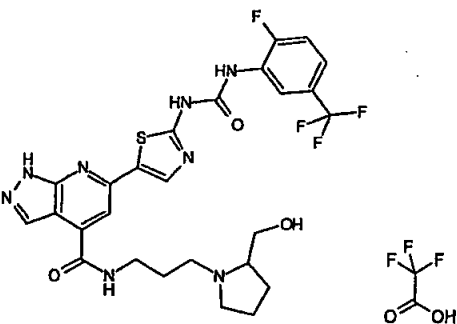
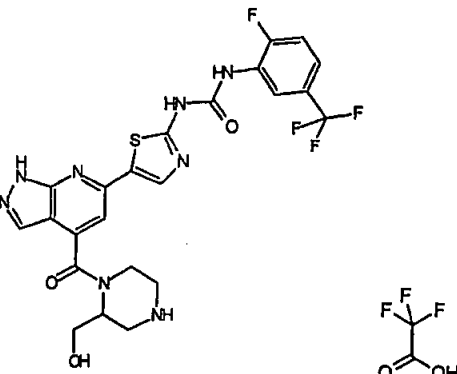
44

19		532
20		474
21		574
22		594

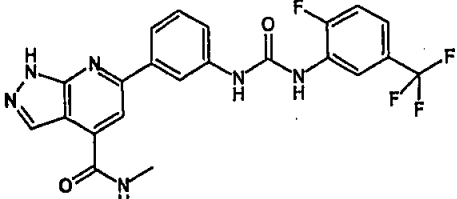
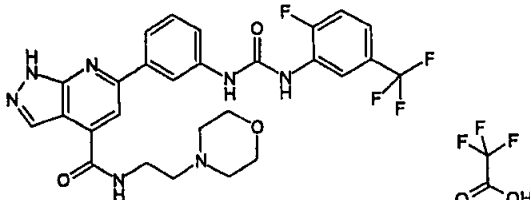
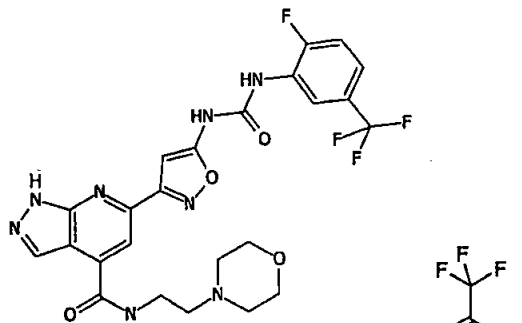
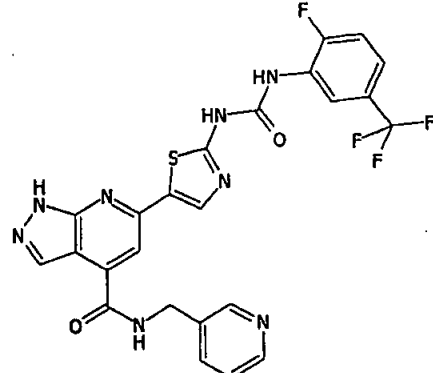
23	 	579
24	 	578
25	 	607

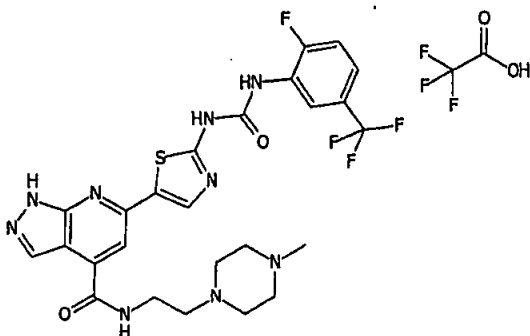
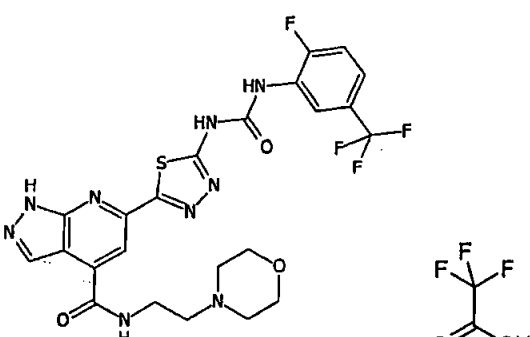
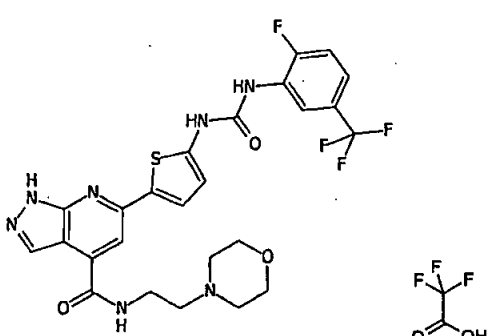
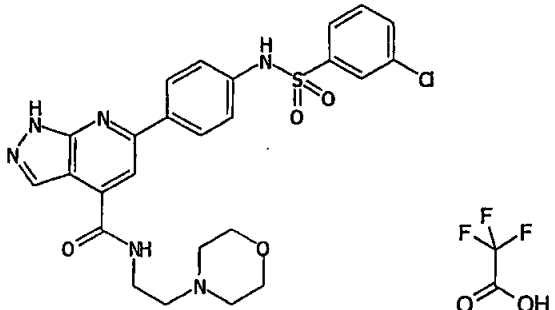
76

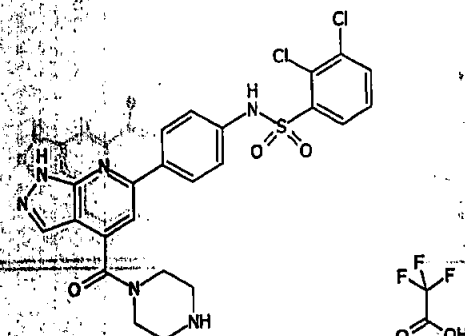
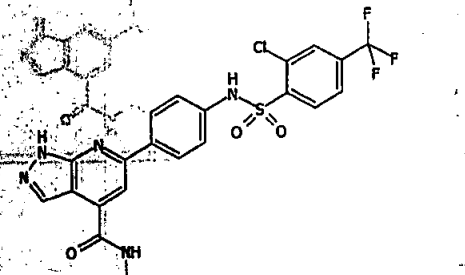
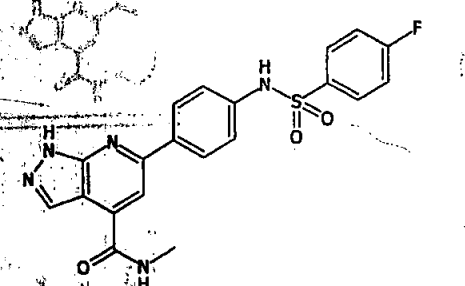
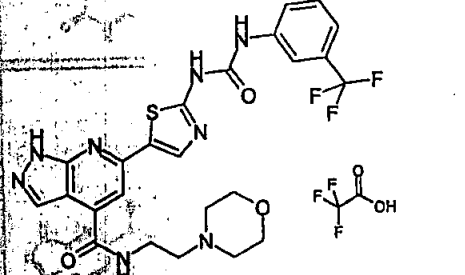
26		510
27		524
28		558

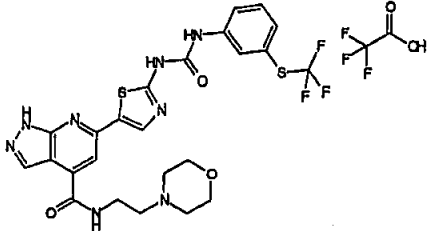
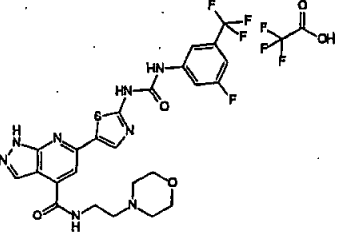
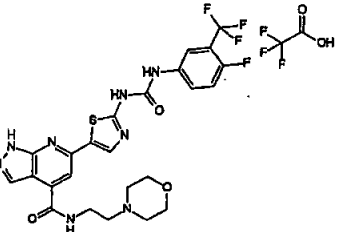
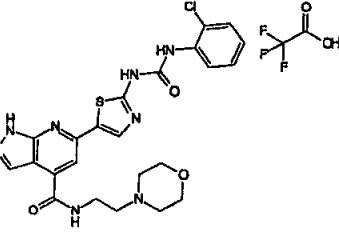
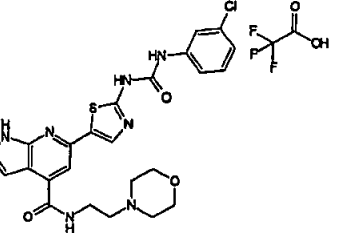
29		558
30		551
31		608
32		566

48

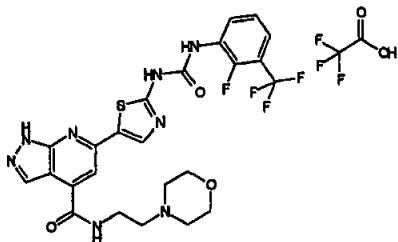
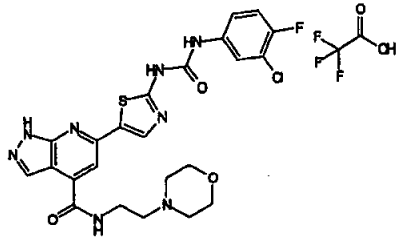
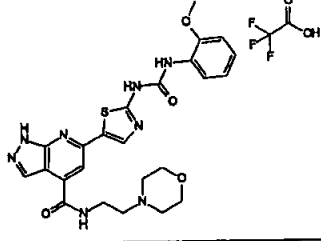
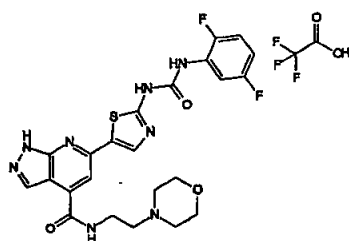
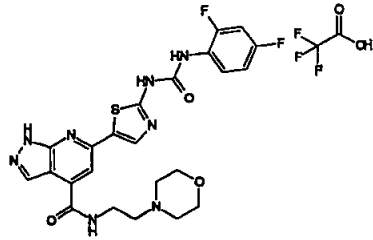
33		473
34		573
35		563
36		558

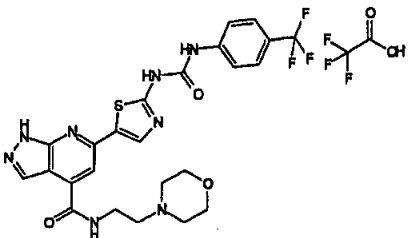
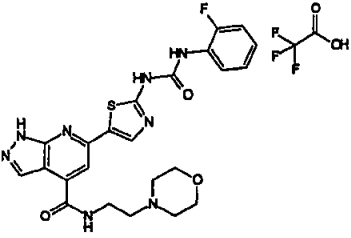
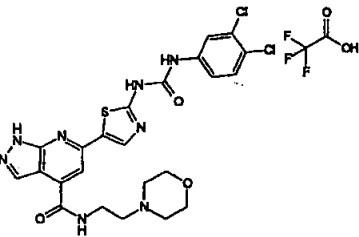
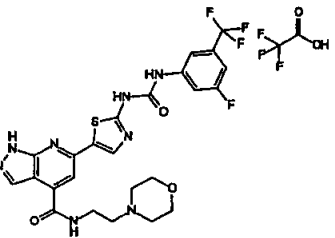
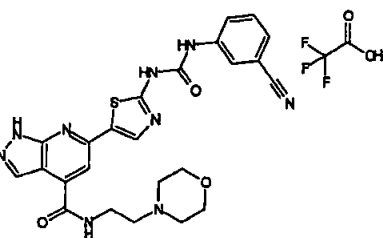
37		591
38		581
39		579
40		542

41		532
42		511
43		426
44		561

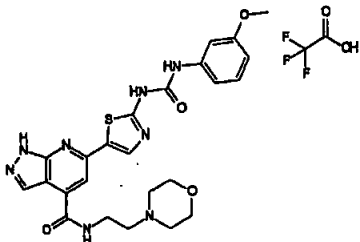
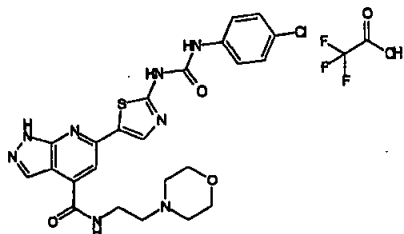
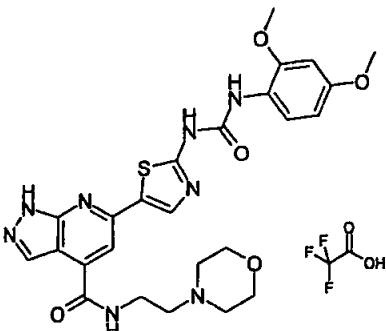
45		593
46		579
47		579
48		527
49		527

52

50		579
51		545
52		523
53		529
54		529

55		561
56		511
57		561
58		577
59		518

Sy

60		523
61		527
62		553

Détermination de l'activité des composés – Protocoles expérimentaux

1. FAK

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

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

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

MgCl₂, 100 µM Na₃VO₄, 15 µM d'ATP pendant 1 heure à 37°C. La réaction enzymatique est stoppée par l'addition de tampon Hepes pH = 7,0 contenant 0,4 mM KF, 133 mM EDTA, 0,1 % BSA et le marquage est effectuée, pendant 1 à 2 heures à température ambiante, par l'addition dans ce tampon d'un anticorps anti-Histidine
5 marqué avec XL665 et d'un anticorps monoclonal phosphospécifique de la tyrosine conjugué à du cryptate d'euporium (Eu-K). Les caractéristiques des deux fluorophores sont disponibles dans G. Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, pages 3011-3014. Le transfert d'énergie entre le cryptate d'euporium excité vers le XL665 accepteur est proportionnel au degré d'autophosphorylation de FAK. Le
10 signal de longue durée spécifique de XL-665 est mesuré dans un compteur de plaques Packard Discovery. Tous les essais sont effectués en double exemplaire et la moyenne des deux essais est calculée. L'inhibition de l'activité d'autophosphorylation de FAK avec des composés de l'invention est exprimée en pourcentage d'inhibition par rapport à un contrôle dont l'activité est mesurée en
15 l'absence de composé test. Pour le calcul du % d'inhibition, le ratio [signal à 665 nm/signal à 620 nm] est considéré.

2. KDR

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

Le domaine cytoplasmique de l'enzyme KDR humaine a été cloné sous forme de fusion GST dans le vecteur d'expression baculovirus pFastBac. La protéine a été exprimée dans les cellules SF21 et purifiée à environ 60 % d'homogénéité.

L'activité kinase de KDR est mesurée dans 20 mM MOPS, 10 mM MgCl₂, 10 mM
25 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 PLCγ exprimée sous forme de protéine de fusion GST), 2
30 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 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.

- 5 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.

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

3. Tie2

- 15 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.

- 20 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
- 25 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
- 30 puits sont lavés trois fois avec 300 μl de PBS. La radioactivité est mesurée sur un MicroBeta1450 Wallac.

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

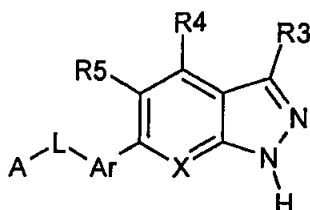
Exemple	IC 50 (nM)		
	KDR	Tie2	FAK
1	119	192	10000
2	6	7	
3	10000	75	10000
4	83	1	343
5	10000	13	10000
9	6824	443	10000
11	581	8	927
12	2360	30	
13	373	4	
14	293	7	
15	70	2	
16	200	7	
17	46	1	
20	10000	777	
21	10000	6034	
22	511	4	
23	527	6	

24	133	2	
26	387	3	
28	4658	105	
29	160	3	
31	647	9	
33	10000	2697	
34	10000	4144	
55	3538	88	

REVENDICATIONS

1. Produit de formule générale (I) suivante :

10



Formule (I)

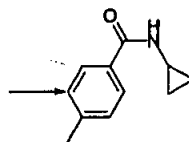
dans laquelle :

- 15 1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, hétérocyclyle substitué, cycloalkyle, et cycloalkyle substitué ;
- 20 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par : NH, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, NH-CO, CO-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, et NH-CO-CH₂-CO-NH;
- 3) X est N ou NO ;
- 25 4) R₃ est sélectionné dans le groupe constitué par H et NHMR''₃, dans lequel M est sélectionné dans le groupe constitué par : liaison, CO, CO-NH, CS, CS-NH, SO₂; et dans lequel R''₃ est 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, et hétérocyclyle substitué ;
- 30 5) R₄ est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, alkyle, alkyle substitué, OR''₄, N(R''₅)(R''₆), CON(R''₅)(R''₆), dans lequel R''₄ est choisi parmi H, phényle, phényle substitué, alkyle, alkyle substitué, et dans lequel R''₅ et R''₆ sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle substitué,
- 35 cycloalkyle, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle, hétérocyclyle

substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué ou bien R''5 et R''6 sont liés entre eux pour former un cycle saturé de 4 à 8 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, éventuellement substitué;

6) R5 est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, R'2, CN, O(R'2), OC(O)(R'2), OC(O)N(R'2)(R'3), OS(O2)(R'2), N(R'2)(R'3), N=C(R'2)(R'3), N(R'2)C(O)(R'3), N(R'2)C(O)O(R'3), N(R'4)C(O)N(R'2)(R'3), N(R'4)C(S)N(R'2)(R'3), N(R'2)S(O2)(R'3), C(O)(R'2), C(O)O(R'2), C(O)N(R'2)(R'3), C(=N(R'3))(R'2), C(=N(OR'3))(R'2), S(R'2), S(O)(R'2), S(O2)(R'2), S(O2)O(R'2), S(O2)N(R'2)(R'3); dans lequel chaque R'2, R'3, R'4 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; et R'2 et R'3 peuvent être liés entre eux pour former un cycle contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N;

À la condition que lorsque X est N, R3 est NH2, Ar et A sont phényle non substitué, L est NHCO lié en para de Ar, et R5 est H, alors R4 n'est pas choisi parmi : phényle, *o*-chlorophényle, cinnamyle, α -furfuryle, *o*-hydroxyphényle, *p*-hydroxy-*m*-méthoxyphényle, *p*-méthylthiophényle, *p*-méthoxyphényle, *o*-nitrophényle, *m*-phénoxyphényle, et à la condition que lorsque X est N, R5 est H,

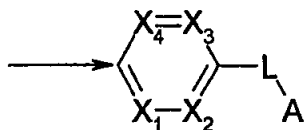


R4 est H, et Ar-L-A est un groupe , alors R3 n'est pas choisi parmi : amino, acétylamino, [(4-fluorophényl)carbonyl]amino, (2-méthylpropanoyl)amino, -(cyclopentylcarbonyl)amino, propanoylamino, [(4-méthylphényl)carbonyl]amino, {[4-(méthoxy)phényl]carbonyl}amino, (2-thiénylcarbonyl)amino, (méthylsulfonyl)amino, -[(4-fluorophényl)sulfonyl]amino, (éthylsulfonyl)amino, (propylsulfonyl)amino, (3-thiénylsulfonyl)amino, [(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]amino, (2-thiénylsulfonyl)amino, (1-méthyléthyl)amino.

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

1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle, cycloalkyle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, hétérocyclyle substitué, et cycloalkyle substitué ;

- 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par : NH, 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, et NH-CO-CH₂-CO-NH;
- 5 3) X est N ;
- 4) R³ est sélectionné parmi H , NH₂ et NHCOR³, dans lequel R³ est 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, et
- 10 hétérocyclyle substitué ;
- 5) R⁴ est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, alkyle, alkyle substitué, CON(R⁵)(R⁶) dans lequel R⁵ et R⁶ sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkyle substitué, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle, -(C1-C6)alkyle-hétérocyclyle substitué, -
- 15 (C1-C6)alkyle-hétéroaryle, -(C1-C6)alkyle-hétéroaryle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué ou bien R⁵ et R⁶ sont liés entre eux pour former un cycle saturé de 4 à 8 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, éventuellement substitué ;
- 20 6) R⁵ est H.
3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que Ar est choisi dans le groupe constitué par : thiazolyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué.
- 25 4. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que Ar-L-A est :



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

5. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que L-A est sélectionné dans le groupe constitué par NH-CO-NH-A et NH-SO₂-A.

6. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que A est sélectionné dans le groupe constitué par : phényle, pyridyle, pyrimidyle, thiényl, furyl, pyrrolyl, oxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué.
7. Produit selon la revendication 6, caractérisé en ce que A est sélectionné dans le groupe constitué par : phényle, pyrazolyle et isoxazolyle ; éventuellement substitué.
8. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que A est substitué par un premier substituant sélectionné dans le groupe constitué par halogène, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, O-alkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituant choisi parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle.
9. Produit selon la revendication 8, caractérisé en ce que A est substitué par un deuxième substituant sélectionné dans le groupe constitué par F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), (C1-C3)alkyle-OH, (C1-C3)alkyle-N(R8)(R9), (C1-C3)alkyle-(R10), (C1-C3)alkyle-COOH, N(R8)(R9) ; dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyle-O(C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleNH₂, (C1-C3)alkyleN(R8)(R9), (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO₃M ; dans lequel lorsque R8 et R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes ; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K ; et dans lequel R10 est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.
10. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que A est choisi parmi phényle, pyrazolyle et isoxazolyle ; éventuellement substitué par halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, O-(C1-C4)alkyle, S-(C1-C4)alkyle, O-(C1-C4)alkyle halogéné, et S-(C1-C4)alkyle halogéné, et en ce que, lorsque A est disubstitué, les deux substituants de A peuvent former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S.
11. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R4 est H ou CON(R"5)(R"6), avec R"5 et R"6 tels que définis précédemment.

12. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- 1-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée ;
- 5 Thiophene-3-carboxylic acid (6-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-amide ;
- Trifluoroacétate de 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 10 6-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid amide ;
- 6-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid méthylamide ;
- 6-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 15 6-[2-(3-Phényl-uréido)-thiazol-5-yl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid amide ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid méthylamide ;
- 20 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-diméthylamino-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (3-diméthylamino-2,2-diméthyl-propyl)amide ;
- 25 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid [2-(3H-imidazol-4-yl)-éthyl]-amide ;
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-{5-[4-(morpholine-4-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-thiazol-2-yl}-urée ;
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-{5-[4-(pipérazine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-thiazol-2-yl}-urée ;
- 30 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-{5-[4-(4-méthyl-pipérazine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-thiazol-2-yl}-urée ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2,3-dihydroxy-propyl)-amide ;
- 35 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2H-pyrazol-3-yl)-amide ;
- 6-{6-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid méthylamide ;
- 6-{6-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 40

- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (3-morpholin-4-yl-propyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-pipérazin-1-yl-éthyl)-amide ;
- 5 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-pipéridin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid [3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propyl]amide ;
- 10 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-hydroxy-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-méthoxy-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (pyridin-4-ylméthyl)-amide ;
- 15 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide ;
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-{5-[4-(2-hydroxyméthyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-thiazol-2-yl}-urée ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid [3-(2-hydroxyméthyl-pyrrolidin-1-yl)propyl]-amide ;
- 20 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-{5-[4-(2-hydroxyméthyl-pipérazine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-thiazol-2-yl}-urée ;
- 6-{3-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid méthylamide ;
- 25 6-{3-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{5-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-isoxazol-3-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (pyridin-3-ylméthyl)-amide ;
- 30 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid [2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-éthyl]-amide ;
- 6-{5-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 35 6-{5-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiophen-2-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 6-{2-[3-(3-Trifluorométhylsulfanyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
- 40

- 6-{2-[3-(3-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 6-{2-[3-(4-Fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 5 6-{2-[3-(2-Chloro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 6-{2-[3-(3-Chloro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 10 6-{2-[3-(2-Fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 6-{2-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 6-{2-[3-(2-Méthoxy-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 15 6-{2-[3-(2,5-Difluoro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 6-{2-[3-(2,4-Difluoro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 20 6-{2-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 6-{2-[3-(2-Fluoro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 6-{2-[3-(3,4-Dichloro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 25 6-{2-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 6-{2-[3-(3-Cyano-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 30 6-{2-[3-(3-Méthoxy-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 6-{2-[3-(4-Chloro-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide ;
 6-{2-[3-(2,4-Diméthoxy-phényl)-uréido]-thiazol-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-éthyl)-amide.
 35 13. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
 N-[4-(4-(2-morpholin-4-yl-éthyl)aminocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-3-chloro-benzenesulfonamide ;
 40 N-[4-(4-(pipérazine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide ;

N-[4-(4-méthylaminocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-2-chloro-4-trifluorométhyl-benzenesulfonamide ;

N-[4-(4-méthylaminocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-4-fluoro-benzenesulfonamide ;

5 N-[4-(3-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide ;

N-[4-(3-Amino-4-méthylaminocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-phényl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide ;

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

a) non chirale, ou

b) racémique, ou

c) enrichie en un stéréo-isomère, ou

d) enrichie en un énantiomère ;

15 et en ce qu'il est éventuellement salifié.

15. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendication 1 à 14, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du produit de formule (I).

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

17. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, comme agent inhibiteur d'une réaction catalysée par une ou plusieurs kinases.

25 18. Utilisation d'un produit selon la revendication 17, caractérisée en ce que la kinase est choisie parmi FAK, KDR et Tie2.

19. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.

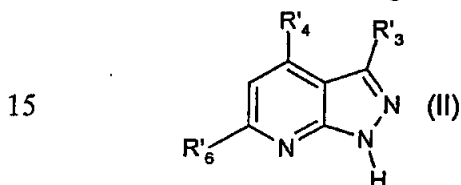
30 20. Utilisation selon la revendication 19, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.

21. Utilisation selon la revendication 19 ou 20, caractérisée en ce que l'état pathologique est choisi parmi l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite et/ou ses douleurs associées, les maladies inflammatoires de l'intestin telle que la recto-

colite hémorragique ou la maladie de Crohn's, les pathologies de l'œil telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les rétinopathies diabétiques, l'inflammation chronique, le psoriasis, et des cancers particuliers tels que le sarcome de Kaposi ou l'hémoangiome infantile.

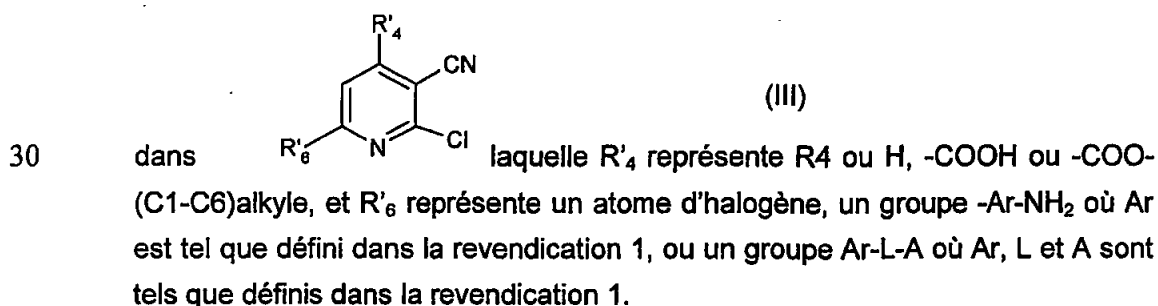
- 5 22. Utilisation, selon les revendications 19 à 21, d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, pour le traitement ou la prévention d'un état pathologique caractérisé en ce que le produit est administré seul ou en association avec d'autres principes actifs notamment des anti-cancéreux tels que des produits cytotoxiques, cytostatiques, anti-angiogéniques, ou anti-métastatiques.

10 23. Produits de formule générale (II) suivante :



20 dans laquelle R'₄ représente R₄ ou H, -COOH ou -COO-(C1-C6)alkyle, R'₃ représente H, -NH₂ ou -NHCO-thiényle, et R'₆ représente un atome d'halogène, un groupe -Ar-NH₂ où Ar est tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe Ar-L-A où Ar, L et A sont tels que définis dans la revendication 1.

24. Produits de formule générale (III) suivante :



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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(10) Número de publicación
internacional

(43) Fecha de publicación internacional
15 Febrero 2007 (15.02.2007)

PCT

WO 2007/017577 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 471/04 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 213/85 (2006.01)
- (21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2006/001861
- (22) Fecha de presentación internacional:
01 Agosto 2006 (01.08.2006)
- (25) Idioma de la presentación:
Francés
- (26) Idioma de la publicación:
Francés
- (30) Datos de prioridad:
0508316 04 Agosto 2005 (04.08.2005) 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; e
Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
BJERGARDE, Kristen [US/US]; 11232 North Flat Granite Drive, Oro Valley, Arizona 85737 (US). NAIR, Anil [IN/US]; 12936 North Salt Cedar Drive, Oro Valley, Arizona 85737 (US). PATEK, Marcel [US/US]; 6965 N. Leonardo Da Vinci Way, Tucson, Arizona 85704 (US). DODSON, Mark [US/US]; 1500 East Push Wilderness Drive, Oro Valley, Arizona 85737 (US). ACKERMAN-BERRIER, Martha [US/US]; 3730 West Goret Road, Tucson, Arizona 85745 (US). SMRCINA, Martin [CZ/US]; 11854 N. Cescendo Dr., Tucson, Arizona 85737 (US). LEROY, Vincent [FR/FR]; 11 Rue Pasteur, F-94130 Nogent Sur Marne (FR). BACQUE, Eric [FR/FR]; 123 Allée de La Clairière, F-91190 Gif Sur Yvette (FR). TABART, Michel [FR/FR]; 3 Rue Paul Langevin, F-91290 La Norville (FR). RONAN, Baptiste [FR/FR]; 15 Allée Des Noisetiers, F-92140 Clamart

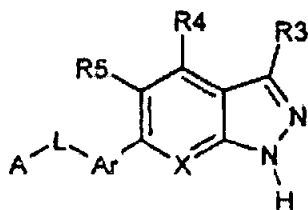
- (FR). VIVIANI, Fabrice [FR/FR]; 46 Rue Jules Fossier, F-95380 Louvres (FR). SOUAILLE, Catherine [FR/FR]; 12 Avenue Jean Bouin, F-94600 Choisy Le Roi (FR).
- (74) Agente : LE PENNEC, Magali; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony Cedex (FR).
- (81) Estados designados (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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR, OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

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

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

(54) Título: 7-AZA-INDAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN Y UTILIZACIÓN



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos 7-aza-indazoles de fórmula (I) específicos que presentan una actividad moduladora de la actividad de proteínas, en particular de quinasas, a las composiciones que los contienen y su utilización como medicamento, particularmente como agentes anticancerígenos.

7-AZA-INDAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN,
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN Y UTILIZACIÓN

La presente invención se refiere principalmente a nuevos compuestos químicos, particularmente a nuevos 7-aza-indazoles sustituidos, a composiciones que les
5 contienen, y a su utilización como medicamentos.

Más particularmente, la invención se refiere a nuevos 7-aza-indazoles específicos que presentan una actividad anticancerosa, mediante la modulación de la actividad de las proteínas, en particular las quinasas.

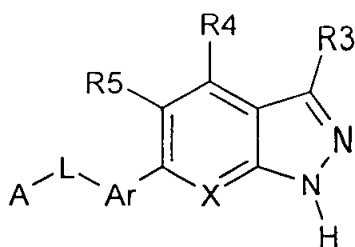
Hasta ahora, la mayoría de los compuestos comerciales utilizados en quimioterapia
10 plantean problemas importantes de efectos secundarios y de tolerancia por los pacientes. Estos efectos podrían limitarse en la medida en que los medicamentos utilizados actúen selectivamente sobre las células cancerosas, con exclusión de las células sanas. Una de las soluciones para limitar los efectos indeseables de una quimioterapia puede consistir pues en la utilización de medicamentos que actúen
15 sobre rutas metabólicas o sobre elementos constitutivos de estas rutas, expresados mayoritariamente en las células cancerosas, y que no sean expresados, o se expresen minoritariamente en las células sanas.

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

Así, uno de los objetivos de la presente invención es proponer composiciones que tienen una actividad anticancerosa en particular frente a las quinasas. Entre las
30 quinasas para las que se busca una modulación de su actividad, se prefieren FAK, KDR y Tie2.

20

Estos productos responden a la fórmula (I) siguiente :



Fórmula (I)

en la que:

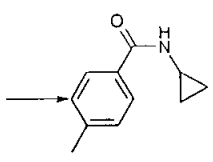
- 5 1) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclilo sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido ;
- 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, NH-CO, CO-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 y NH-CO-CH₂-CO-NH;
- 10 3) X es N o NO ;
- 4) R₃ se selecciona del grupo constituido por H y NHMR'₃, en el cual M se selecciona del grupo constituido por : enlace, CO, CO-NH, CS, CS-NH, SO₂; y en el cual R'₃ se selecciona del grupo constituido por H, alquilo, alquilenio, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquilenio sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido y heterociclilo sustituido;
- 15 5) R₄ se selecciona del grupo constituido por : H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, OR''₄, N(R''₅)(R''₆), CON(R''₅)(R''₆), en el que R''₄ se elige entre H, fenilo, fenilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido y en el que R''₅ y R''₆ se seleccionan independientemente en el grupo constituido por H, alquilo(C1-C6), alquilo(C1-C6) sustituido, alquil(C1-C6)-heterociclilo, alquil(C1-C6)-heterociclilo sustituido, alquil(C1-C6)-heteroarilo, alquil(C1-C6)-heteroarilo sustituido,
- 20 25 cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R''₅ y R''₆ están unidos entre

ellos para formar un ciclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene de 1 a heteroátomos elegidos entre O, S y N, opcionalmente sustituido;

6) R5 se selecciona del grupo constituido por : H, halógeno, R'2, CN, O(R'2), OC(O)(R'2), OC(O)N(R'2)(R'3), OS(O2)(R'2), N(R'2)(R'3), N=C(R'2)(R'3),
5 N(R'2)C(O)(R'3), N(R'2)C(O)O(R'3), N(R'4)C(O)N(R'2)(R'3),
N(R'4)C(S)N(R'2)(R'3), N(R'2)S(O2)(R'3), C(O)(R'2), C(O)O(R'2),
C(O)N(R'2)(R'3), C(=N(R'3))(R'2), C(=N(OR'3))(R'2), S(R'2), S(O)(R'2),
S(O2)(R'2), S(O2)O(R'2) y S(O2)N(R'2)(R'3); en el que cada R'2, R'3 y R'4 se
10 selecciona de manera independiente del grupo constituido por H, alquilo,
alquilenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido,
alquilenilo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido,
cicloalquilo sustituido y heterociclilo sustituido; y R'2 y R'3 pueden estar unidos
entre ellos para formar un ciclo que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos
entre O, S y N.

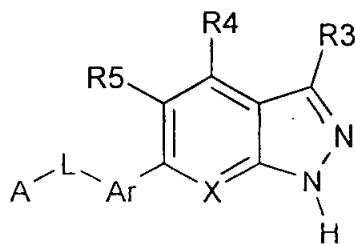
15 Con la condición de que cuando X es N, R3 es NH2, Ar y A son fenilo no
sustituido, L es NHCO unido en para a Ar, y R5 es H, entonces R4 no se elige
entre : fenilo, o-clorofenilo, cinnamilo, α-furfurilo, o-hidroxifenilo, p-hidroxim-
etoxifenilo, p-metiltiofenilo, p-metoxifenilo, o-nitrofenilo, m-fenoxifenilo, y con la
condición de que cuando X es N, R5 es H,

20



R4 es H, y Ar-L-A es un grupo entonces R3 no se elige entre :
amino, acetilamino, [(4-fluorofenil)carbonil]amino, (2-metilpropanoil)amino, -
(ciclopentilcarbonil)amino, propanoilamino, [(4-metilfenil)carbonil]amino, {[4-
(metiloxi)fenil]carbonil}amino, (2-tienilcarbonil)amino, (metilsulfonil)amino, -[(4-
25 fluorofenil)sulfonil]amino, (etilsulfonil)amino, (propilsulfonil)amino, (3-
tienilsulfonil)amino, [(3,5-dimetil-4-isoxazolil)sulfonil]amino, (2-
tienilsulfonil)amino, (1-metiletil)amino.

Los productos de la fórmula (I) preferidos responden a la definición siguiente:

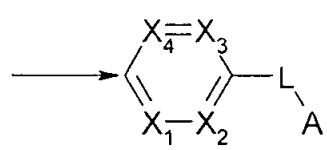


Fórmula (I)

en la que:

- 1) A y Ar se seleccionan de manera independiente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclilo sustituido, y cicloalquilo sustituido ;
- 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH, 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, y NH-CO-CH₂-CO-NH;
- 3) X es N ;
- 4) R₃ se selecciona entre H, NH₂ y NHCOR'³ y R'³ se selecciona del grupo constituido por H, alquilo, alquilenos, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquilenos sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, y heterociclilo sustituido ;
- 5) R₄ se selecciona del grupo constituido por: H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, CON(R''⁵)(R''⁶) en el que R''⁵ y R''⁶ se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo(C1-C6), alquilo(C1-C6) sustituido, alquil(C1-C6)-heterociclilo, alquil(C1-C6)-heterociclilo sustituido, alquil(C1-C6)-heteroarilo, alquil(C1-C6)-heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R''⁵ y R''⁶ están unidos entre ellos para formar un ciclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N, opcionalmente sustituido ;
- 6) R₅ es H.

En los productos de la fórmula (I), Ar se elige entre un tiazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, y benzotiazolilo; opcionalmente sustituido, o bien Ar es un tiazolilo, o bien Ar- L-A es :



5

en el cual cada X1, X2, X3 y X4 se elige independientemente entre N y C-R'5, en el cual R'5 tiene la misma definición que R5.

Los sustituyentes L-A preferidos, se eligen ventajosamente entre NH-CO-NH-A y NH-SO₂-A. Se obtiene una combinación L-A particularmente eficaz cuando L-A es NHCONH-A.

10

Preferentemente, los productos según la invención tienen un sustituyente A que se selecciona del grupo constituido por fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo; opcionalmente sustituido.

15

De manera más preferida, A se elige entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; opcionalmente sustituido.

El sustituyente A está muy ventajosamente sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, alquilo, alquilenos, alquinilo, arilo, heteroarilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo(C1-C3), halógeno, O-alquilo(C1-C3).

20

El sustituyente A está preferentemente sustituido con un segundo sustituyente que se selecciona del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), alquil(C1-C3)-OH, alquil(C1-C3)-N(R8)(R9), alquil(C1-C3)-(R10), alquil(C1-C3)-COOH y N(R8)(R9); en el cual R8 y R9 se eligen independientemente entre H, alquilo(C1-C3), alquilo(C1-C3) halogenado, alquil(C1-C3)-OH, alquil(C1-C3)-O-alquilo(C1-C3), alquil(C1-C3)-NH₂, alquil(C1-C3)-N(R8)(R9), alquil(C1-C3)-COOM, alquil(C1-C3)-SO₃M; en el cual, cuando R8 y R9 son simultáneamente diferentes de H, se pueden unir para formar un ciclo de 5 a 7

25

74

miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos; 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 opcionalmente sustituido, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

- 5 Los sustituyentes A particularmente preferidos se eligen entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; pudiendo estar sustituidos dichos sustituyentes A, con 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. Cuando A está disustituido, los dos sustituyentes de A pueden formar un ciclo de 5 a 7 miembros
- 10 que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

Un sustituyente R⁴ se selecciona ventajosamente del grupo constituido por H y CON(R⁵)(R⁶), con R⁵ y R⁶ tal como se han definido anteriormente.

Un producto según la invención podrá presentarse bajo forma:

- 15 a) no quiral, o
b) racémica, o
c) enriquecida en un estereoisómero, o
d) enriquecida en un enantiómero ;

y podrá estar opcionalmente salificado.

- 20 Un producto según la invención podrá utilizarse para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico, en particular un cáncer. Un objeto de la presente invención es un medicamento, caracterizado porque comprende un producto de la fórmula (I) o una sal de adición de este compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del producto de la
- 25 fórmula (I).

- La presente invención se refiere también a las 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 se puede presentar en forma sólida, líquida o en
- 30 liposomas.

- Entre las composiciones sólidas se pueden citar polvos, cápsulas y comprimidos. Entre las formas orales también se pueden incluir las formas sólidas protegidas con respecto al medio ácido del estómago. Los soportes utilizados para las formas sólidas están constituidos particularmente por soportes minerales como fosfatos y
- 35 carbonatos, o soportes orgánicos como lactosa, celulosas, almidón o polímeros. Las

formas líquidas están constituidas por soluciones, suspensiones o dispersiones. Contienen como soporte dispersivo o bien agua, o bien un disolvente orgánico (etanol, NMP u otros) o mezclas de agentes tensioactivos y disolventes o de agentes complejantes y disolventes.

- 5 Con preferencia, las formas líquidas serán inyectables y, debido a ello, tendrán una formulación aceptable para dicha utilización.

Las vías aceptables de administración por inyección incluyen las vías intravenosa, intraperitoneal, intramuscular y subcutánea, prefiriéndose habitualmente la vía intravenosa.

- 10 La dosis administrada de los compuestos de la invención será ajustada por el médico en función de la vía de administración al paciente y del estado de este último.

Gracias a su débil toxicidad y a sus propiedades farmacológicas y biológicas, los compuestos de la presente invención encuentran su aplicación en el tratamiento de cualquier carcinoma que tenga un grado de vascularización importante o que induzca metástasis o por último en patologías del tipo linfomas y leucemias.

- 15 Estos compuestos representan una terapia de choque solos o en asociación con una quimioterapia o radioterapia adaptada y/o en asociación con otros compuestos que poseen actividades anti-angiogénicas como los inhibidores de los VEGFs o de los FGFs. Así, los productos de fórmula general (I) son especialmente útiles para el tratamiento o la prevención de un estado patológico caracterizado por que el producto se administra solo o en asociación con otros principios activos, especialmente los anti-cancerígenos tales como los productos citotóxicos, citostáticos, anti-angiogénicos o anti-metastáticos.

- 20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o mezclados con otros compuestos anticancerígenos. Entre las posibles asociaciones se pueden citar:

- los agentes alquilantes y principalmente ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, clorambucilo, busulfán, tiotepa, prednimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazona y hexametilmelamina
- 30

- los derivados del platino como, en particular, cisplatino, carboplatino u oxaliplatino
- los agentes antibióticos como, particularmente, bleomicina, mitomicina y dactinomicina
- 5 • los agentes antimicrotúbulos como principalmente vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, y taxoides (paclitaxel y docetaxel)
- las antraciclinas como, en particular, doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona y losoxantrona
- 10 • los inhibidores de topoisomerasas de los grupos I y II tales como etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y tomudex
- las fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, UFT, floxuridina
- los análogos de citidina tales como 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina
- 15 • los análogos de adenosina tales como pentostatina, citarabina o fosfato de fludarabina
- el metotrexato y el ácido folínico
- las enzimas y compuestos diversos tales como la L-asparaginasa, hidroxiaurea, ácido trans-retinoico, suramina, dexrazoxano, amifostina, herceptina así como las hormonas estrógenas, andrógenas
- 20 • los agentes antivasculares tales como los derivados de la combretastatina, por ejemplo CA4P, de las chalconas o de la colchicina, por ejemplo ZD6126, y sus profármacos.
- los agentes anti-angiogénicos tales como el bevacizumab, el sorafenib o malato de sunitinib.
- 25 • los agentes terapéuticos inhibidores de otras tirosina quinasas tales como el imatinib, gefitinib y erlotinib.

Cuando los compuestos de la presente invención están asociados a otro tratamiento o a un tratamiento por radiaciones, estos tratamientos pueden entonces administrarse simultáneamente, separadamente, secuencialmente. El tratamiento será adaptado por el médico en función del enfermo que se va a tratar.

- 5 Los productos de la invención son útiles como agentes inhibidores de una reacción catalizada por una o varias quinasas. FAK, KDR y Tie2 son quinasas para las cuales los productos de la invención serán especialmente útiles como inhibidores.

Las razones por las que se eligen estas quinasas son las siguientes:

FAK

- 10 La FAK es una tirosina-quinasa citoplasmática que tiene un papel importante en la transducción de la señal transmitida por las integrinas, familia de receptores heterodiméricos de la adhesión celular. La FAK y las integrinas se localizan en estructuras perimembranales denominadas placas de adherencia. Se ha demostrado en numerosos tipos celulares que la activación de la FAK así como su
- 15 fosforilación sobre restos de tirosina y en particular su autofosforilación sobre la tirosina 397, eran dependientes de la unión de las integrinas a sus ligandos extracelulares y, por lo tanto, inducidas durante la adhesión celular [Kornberg L, *et al.* J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442, (1992)]. La autofosforilación sobre la tirosina 397 de FAK representa un sitio de unión para otra tirosina-quinasa, Src, a través de
- 20 su dominio SH2 [Schaller *et al.* Mol. Cell. Biol. 14:1680-1688. 1994; Xing *et al.* Mol. Cell. Biol. 5:413-421. 1994]. La Src puede entonces fosforilar a FAK sobre la tirosina 925, incorporando así la proteína adaptadora Grb2 e induciendo en algunas células la activación de la vía ras y MAP-quinasa implicada en el control de la proliferación celular [Schlaepfer *et al.* Nature; 372: 786-791. 1994; Schlaepfer *et al.* Prog. Biophy.
- 25 Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer and Hunter, J. Biol. Chem. 272: 13189-13195. 1997]. La activación de FAK también puede inducir la vía de señalización de un NH2-quinasa terminal (JNK) y producir la progresión de las células hacia la fase G1 del ciclo celular [Oktay *et al.*, J. Cell. Biol. 145:1461-1469. 1999]. La fosfatidilinositol-3-OH-quinasa (PI3-quinasa) se une también a la FAK en la tirosina
- 30 397 y esta interacción podría ser necesaria para la activación de la PI3-quinasa [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152, 1994; Ling *et al.* J. Cell. Biochem. 73:533-544. 1999]. El complejo FAK/Src fosforila diferentes sustratos

como la paxilina y p130CAS en los fibroblastos [Vuori et al. Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613, 1996].

Los resultados de numerosos estudios sostienen la hipótesis de que los inhibidores de la FAK podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer. Los estudios han sugerido que la FAK podría tener un papel importante en la proliferación y/o en la supervivencia celular *in vitro*. Por ejemplo, en las células CHO, algunos autores han demostrado que la sobre-expresión de p125FAK conduce a una aceleración de la transición G1 a S, sugiriendo que p125FAK favorece la proliferación celular [Zhao J.-H et al. J. Cell Biol. 143:1997-2008. 1998]. Otros autores han demostrado que las células tumorales tratadas con oligonucleótidos antisentido de la FAK pierden su adhesión y entran en apoptosis (Xu et al, Cell Growth Differ. 4:413-418. 1996). Igualmente se ha demostrado que la FAK promueve la migración de las células *in vitro*. Así, los fibroblastos deficientes en la expresión de FAK (ratón con inactivación génica para FAK) presentan una morfología redondeada y deficiencias en la migración celular como respuesta a señales quimiotácticas, y estos defectos se suprimen mediante una reexpresión de FAK [D. J. Sieg et al., J. Cell Science. 112: 2677-91. 1999]. La sobre-expresión del dominio C-terminal de la FAK (FRNK) bloquea el estiramiento de las células adherentes y reduce la migración celular *in vitro* [Richardson A. and Parsons J. T. Nature. 380: 538-540. 1996]. La sobre-expresión de la FAK en las células CHO, COS o en las células de astrocitoma humano favorece la migración de las células. La implicación de la FAK en la promoción de la proliferación y de la migración de las células en numerosos tipos celulares *in vitro*, sugiere el papel potencial de la FAK en los procesos neoplásicos. Un estudio reciente ha demostrado efectivamente el aumento de la proliferación de las células tumorales *in vivo* después de la inducción de la expresión de la FAK en células del astrocitoma humano [Cary L. A. et al. J. Cell Sci. 109:1787-94. 1996; Wang D et al. J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. Además, estudios inmunohistoquímicos de biopsias humanas han demostrado que la FAK estaba sobre-expresada en los cánceres de próstata, mama, tiroides, colon, melanoma, cerebro y pulmón, estando el nivel de expresión de la FAK directamente correlacionado con los tumores que presentan el fenotipo más agresivo [Weiner T. M. et al. Lancet. 342(8878):1024-1025. 1993; Owens et al. Cancer Research. 55: 2752-2755. 1995; Maung K. et al. Oncogene. 18: 6824-6828. 1999; Wang D et al. J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

79

KDR

KDR (por sus siglas en inglés, *Kinase insert Domain Receptor*, es decir, el Receptor con Dominio de inserción Quinasa), también llamado VEGF-R2 (por sus siglas en inglés, *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2*, es decir, el Receptor 2 del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular), está expresado únicamente en las células endoteliales. Este receptor se fija al factor de crecimiento angiogénico VEGF, por lo que hace de mediador de una señal transduccional 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 exógeno (Vascular Endothelial Growth Factor: factor de crecimiento vascular endotelial) (Strawn *et al.*, *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Este proceso ha sido demostrado especialmente con la ayuda de mutantes VEGF-R2 (Millauer *et al.*, *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.1615-1620). El receptor VEGF-R2 no parece tener ninguna otra función en adultos aparte de la vinculada a la actividad angiogénica del VEGF. Por consiguiente, un inhibidor selectivo de la actividad quinasa del VEGF-R2 debería demostrar poca toxicidad.

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

Tie2

Tie-2 (TEK) es un miembro de una familia de receptores de tirosina-quinasa, específico de las células endoteliales. Tie2 es el primer receptor con actividad tirosina-quinasa del que se conoce a la vez 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. Maisonpierre *et al.* (1997) *Science* 277, 55-60]. La angiopoyetina 1 puede tener un efecto sinérgico sobre el VEGF en las últimas etapas de la neoangiogénesis [Asahara *T. Circ. Res.* (1998) 233-240]. Los experimentos de inactivación génica y las manipulaciones transgénicas de la expresión de Tie2 o de Ang1 dan lugar a animales que presentan defectos en la vascularización [D.J. Dumont *et al.* (1994) *Genes Dev.* 8, 1897-1909 y C. Suri (1996) *Cell* 87, 1171-1180]. La unión de Ang1 a

- su receptor lleva a la autofosforilación del dominio quinasa de Tie2 que es esencial para la neovascularización así como para el reclutamiento y la interacción de los vasos con los pericitos y las células musculares lisas; estos fenómenos contribuyen a la maduración y a la estabilidad de los vasos recién 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 en pulmón, durante infecciones adenovirales o inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en modelos xenográficos de tumor de mama y de melanoma.
- 10 Por las razones que se indican a continuación, los inhibidores de Tie2 pueden utilizarse en las situaciones en las que se hace una neovascularización o angiogénesis de forma inapropiada, es decir, en los cánceres en general, pero también en los cánceres particulares tales como el sarcoma de Kaposi o el hemoangioma infantil, la artritis reumatoide, la osteoartritis y/o sus dolores
- 15 asociados, las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la recto-colitis hemorrágica o la enfermedad de Crohn's, las patologías del ojo tales como la degeneración macular asociada a la edad, las retinopatías diabéticas, la inflamación crónica, la psoriasis.
- La angiogénesis es un proceso de generación de nuevos vasos capilares a partir de
- 20 vasos pre-existentes. La angiogénesis tumoral (formación de nuevos vasos sanguíneos), indispensable en el crecimiento tumoral, es igualmente uno de los factores esenciales de la diseminación metastática (Oncogene. 2003 May 19;22(20):3172-9 ; Nat Med. 1995 Jan;1(1):27-31.).
- Esta neo-vascularización se debe a la migración, a continuación la proliferación y a
- 25 la diferenciación de las células endoteliales bajo la influencia de factores angiogénicos secretados por las células cancerígenas y las células del estroma (Recent Prog Horm Res. 2000;55:15-35; 35-6).
- El sistema angiopoietina 1 / receptor Tie2 juega un papel preponderante en la maduración de los vasos y permite la regeneración de células periendoeliales para
- 30 estabilizar el vaso (Cell. 1996 Dec 27;87(7):1161-9, Recent Prog Horm Res. 2004;59:51-71). Así, se ha mostrado que la administración de la forma recombinante soluble del dominio extracelular del receptor Tie-2 (exTek) inhibe la angiogénesis tumoral en los modelos de tumores murinos, así como al desarrollo metastático (Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Jul 21;95(15):8829-34 ; Cancer immunol
- 35 Immunother. 2004 Jul;53(7):600-8). En las células endoteliales en cultivo, la estimulación de Tie-2 activa la vía de la PI3 quinasa, las vías p42/p44 implicadas en

la proliferación y la migración celular; de la síntesis de PAF (Cell Signal. 2006 Apr 14; ahead of print) vía implicada en la actividad pro-inflamatoria. La estimulación de Tie2 estimula la vía de la Akt e inhibe la apoptosis (Exp Cell Res. 2004 Aug 1;298(1):167-77) una vía de transducción conocida por su importancia en la supervivencia celular.

La adición de Extek (receptor soluble de Tie2) inhibe la formación de pseudotúbulos de células endoteliales sobre Matrigel (Cancer immunol Immunother. 2004 Jul; 53(7): 600-8, Estos estudios indican que el sistema Tie-2/Angiopoyetina es necesario durante los primeros estadios de la formación de brotes vasculares en los tejidos adultos y que una función del receptor Tie-2 es aumentar la supervivencia de células endoteliales durante la formación de los vasos sanguíneos. Además, la angiopoyetina-1 estimula la proliferación de las células endoteliales linfáticas, así como la linfangiogénesis (desarrollo de nuevos vasos linfáticos), vía de acceso privilegiada para el desarrollo metastático (Blood. 2005 Jun 15; 105(12): 4649-56)

Los procesos de angiogénesis juegan así un papel preponderante en la progresión de numerosos tumores sólidos. Además, se ha demostrado que la probabilidad de aparición de metástasis aumenta muy fuertemente con el aumento de la vascularización del tumor primario (Br J. Cancer. 2002 May 20 ; 86(10): 1566-77, El papel potencial de los agentes pro-angiogénicos en las leucemias y linfomas se ha documentado igualmente y más recientemente. En efecto, de manera general se ha descrito que los clones celulares en estas patologías pueden bien destruirse de forma natural por el sistema inmunitario, bien bascular en un fenotipo angiogénico que favorece su supervivencia y a continuación su proliferación. Este cambio de fenotipo se induce por una sobreexpresión de factores angiogénicos, principalmente por los macrófagos y / o una movilización de estos factores a partir de la matriz extracelular (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM. , *Acta Haematol*, (2001), vol 207, pp106-190.

Existe una correlación entre el proceso de angiogénesis de la médula ósea y las "enfermedades extramedulares" en las CML (leucemia mielomonocítica crónica, del inglés chronic myelomonocytic leukemia). Diferentes estudios demuestran que la inhibición de la angiogénesis podría representar una terapéutica de choque en esta patología (Leuk Res. 2006 Jan; 30(1): 54-9 ; Histol Histopathol. 2004 oct. ;19(4): 1245-60, Además, se ha sugerido especialmente que la activación del sistema Tie2/angiopoyetina está implicada en el desarrollo de la angiogénesis de la médula

ósea en pacientes que padecen mieloma múltiple (Blood. 2003 Jul 15; 102(2): 638-45,

- La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad crónica con una etiología desconocida. Cuando afecta a numerosos órganos, la forma más severa de RA es una inflamación sinovial de las articulaciones progresiva que acaba en la destrucción. La angiogénesis parece afectar de forma importante a la progresión de esta patología. Así, se ha mostrado que la activación de Tie2 regula la angiogénesis en tejidos sinoviales, favoreciendo el desarrollo de la artritis reumatoide (Arthritis Rheum. 2003 Sep; 48(9): 2461-71)
- Se ha mostrado igualmente una sobre expresión de la angiopoietina 1 y de Tie2 en los tejidos sinoviales de pacientes que padecen osteoartritis correlacionada con una neovascularización activa (Shahrara S et al Arthritis Res. 2002;4(3)). Así, se ha mostrado que bloqueando la activación de Tie2 por la utilización de un adenovirus que produce exTEK (receptor Tie2 soluble) se obtiene una inhibición de la angiogénesis, del desarrollo de la artrosis y de una protección de la degradación ósea en un modelo de ratón en el que la artrosis está inducida en el colágeno (Arthritis Rheum. 2005 May; 52(5):1346-8).
- Las IBD (enfermedad inflamatoria intestinal, del inglés inflammatory bowel disease) comprenden dos formas de enfermedades inflamatorias crónicas del intestino : las UC (colitis ulcerativa, del inglés ulcerative colitis) y la enfermedad de Crohn's (CD). Las IBD se caracterizan por una disfunción inmunitaria que se traduce en una producción inapropiada de citocinas inflamatorias que inducen el establecimiento de un sistema micro-vascular local. Esta angiogénesis de origen inflamatorio tiene por consecuencia una isquemia intestinal inducida por vasoconstricción (Inflamm Bowel Dis. 2006 Jun; 12(6):515-23).
- Las patologías del ojo con relación a fenómenos de neovascularización como la degeneración macular asociada a la edad son responsables de una gran parte de los casos de ceguera en los países desarrollados. Las señales moleculares que controlan los fenómenos de neovascularización en el ojo tales como los VEGFs o las angiopoyetinas son dianas de elección en estas patologías (Campochiaro PA. Expert Opin Biol Ther. 2004 Sep;4(9)). Así, se ha mostrado que bloqueando la activación de Tie2 por la utilización de un adenovirus que produce exTEK (receptor Tie2 soluble) inhibe la neovascularización retiniana y coroidiana que es la causa más frecuente de la pérdida de visión (Hum Gene Ther. 2001 Jul 1; 12(10):1311-21)

Definiciones

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

El término « alquilo » hace referencia 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, 5 pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetil-propilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-etil-butilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, heptilo, 1-etilpentilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo son ejemplos de sustituyente alquilo.

10 El término « alquileo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene una o varias insaturaciones, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Los 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-1,3-15 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.

El término « alquinilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene al menos dos insaturaciones que están presentes en un par de átomos de carbono vecinos, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Los 20 sustituyentes etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo; y but-1-inilo son ejemplos de sustituyente alquinilo.

El término « arilo » hace referencia 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; 25 antracen-9-ilo; 1,2,3,4-tetrahidronaft-5-ilo y 1,2,3,4-tetrahidronaft-6-ilo son ejemplos de sustituyente arilo.

El término « heteroarilo » hace referencia 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; 30 piridilo; pirimidilo; pirazinilo; 1,3,5-triazinilo; indolilo; benzo[b]furilo; benzo[b]tienilo; indazolilo; bencimidazolilo; azaindolilo; quinoleilo; isoquinoleilo; carbazolilo; y acridilo son ejemplos de sustituyente heteroarilo.

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

El término « cicloalquilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Los
5 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 « heterociclilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado cíclico
10 saturado o parcialmente insaturado que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Con preferencia, el sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado será monocíclico y contendrá 4 o 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos.

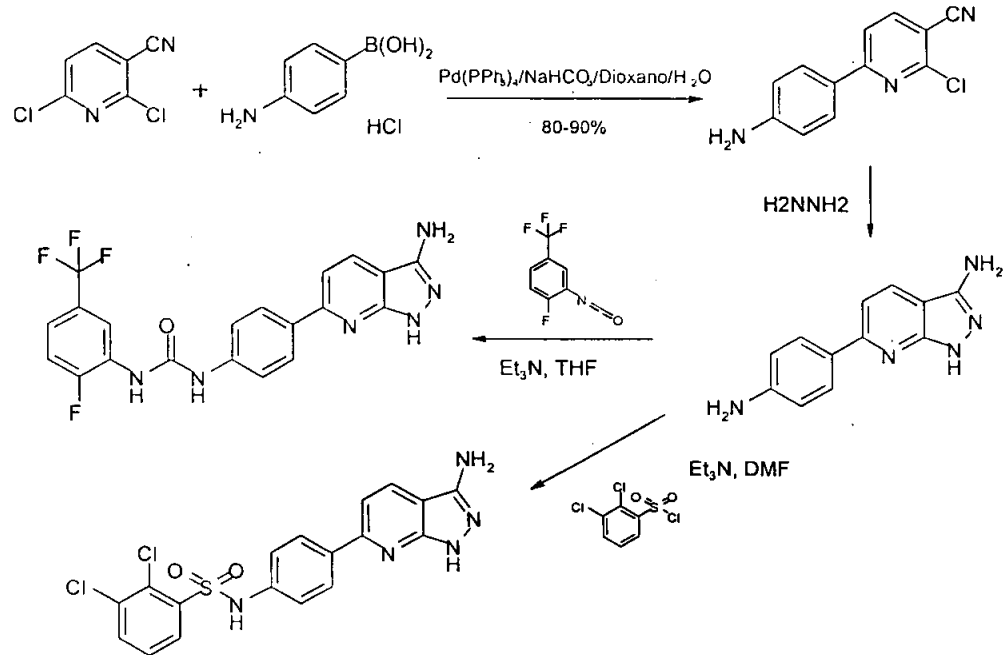
El término « sustituido » hace referencia a uno o varios sustituyentes diferentes de
15 H, por ejemplo, halógeno; alquilo; arilo; heteroarilo; cicloalquilo; heterociclilo; alquilenilo; alquínilo; OH; O-alquilo; alquilo-OH; O-alquilenilo; O-arilo; O-heteroarilo; NH₂; NH-alquilo; NH-arilo; NH-heteroarilo; N-alquil-alquilo; 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;
20 C(O)NH₂; C(O)NH-alquilo; C(O)NH-arilo; NHCHO; NHC(O)-alquilo; NHC(O)-arilo; NH-cicloalquilo y NH-heterociclilo.

La presente invención también tiene por objetivo los procedimientos de preparación de los productos de la fórmula (I).

Los productos según la invención pueden prepararse a partir de métodos
25 convencionales de química orgánica.

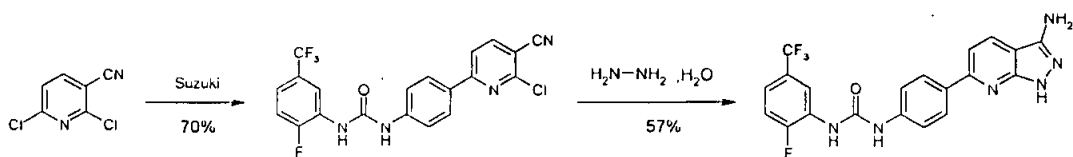
El esquema 1 que sigue es ilustrativo del método utilizado para la preparación de los ejemplos 1 y 3. A este respecto, el método no pretende limitar el alcance de la invención en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

Esquema 1:



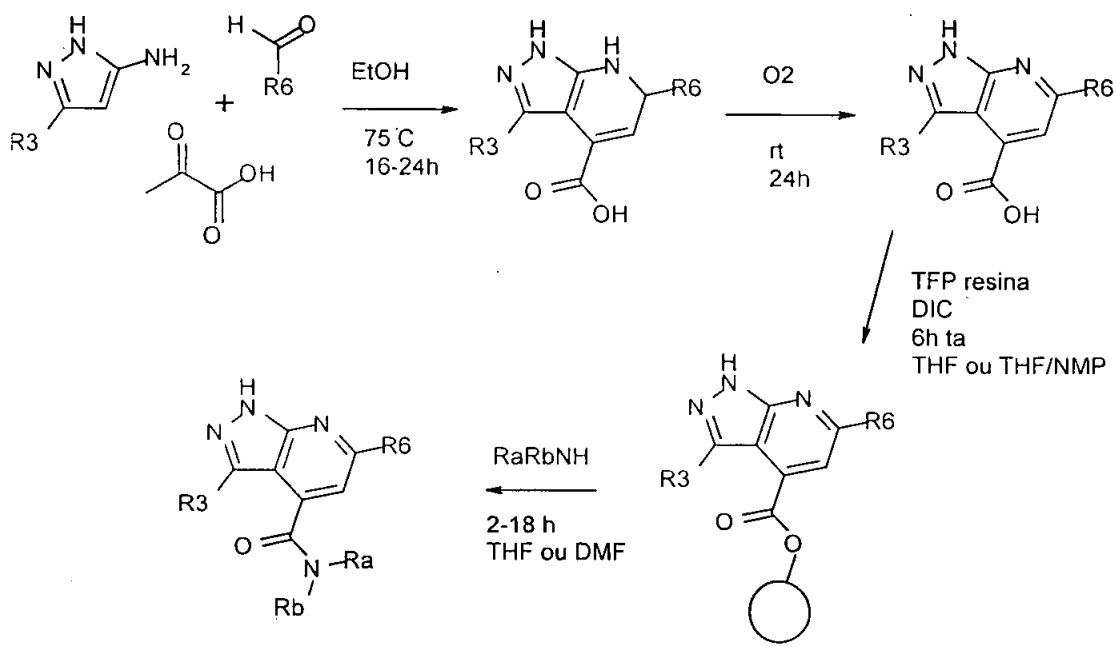
El esquema 2 que sigue es ilustrativo de un método alternativo utilizado para la preparación del ejemplo 1. A este respecto, el método no pretende limitar el alcance de la invención en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

Esquema 2



El esquema 3 a continuación es ilustrativo de un método utilizado para la preparación de los ejemplos 6 a 8, 20 a 21, 33 a 35, y 38 a 39. A este respecto, el método no pretende limitar el alcance de la invención en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

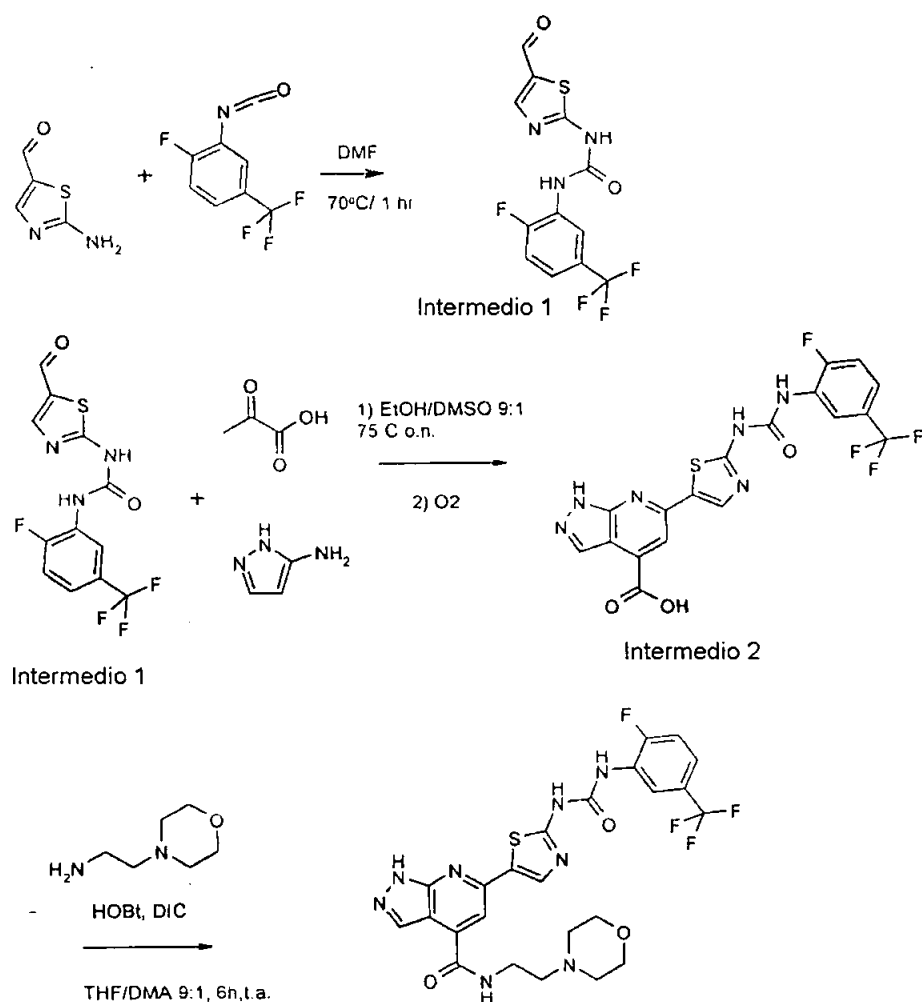
Esquema 3



El esquema 4 a continuación es ilustrativo de un método utilizado para la preparación de los ejemplos 4, 9 a 19, 22 a 32, 36 a 37, y 44 a 62. A este respecto, el método no pretende limitar el alcance de la invención en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

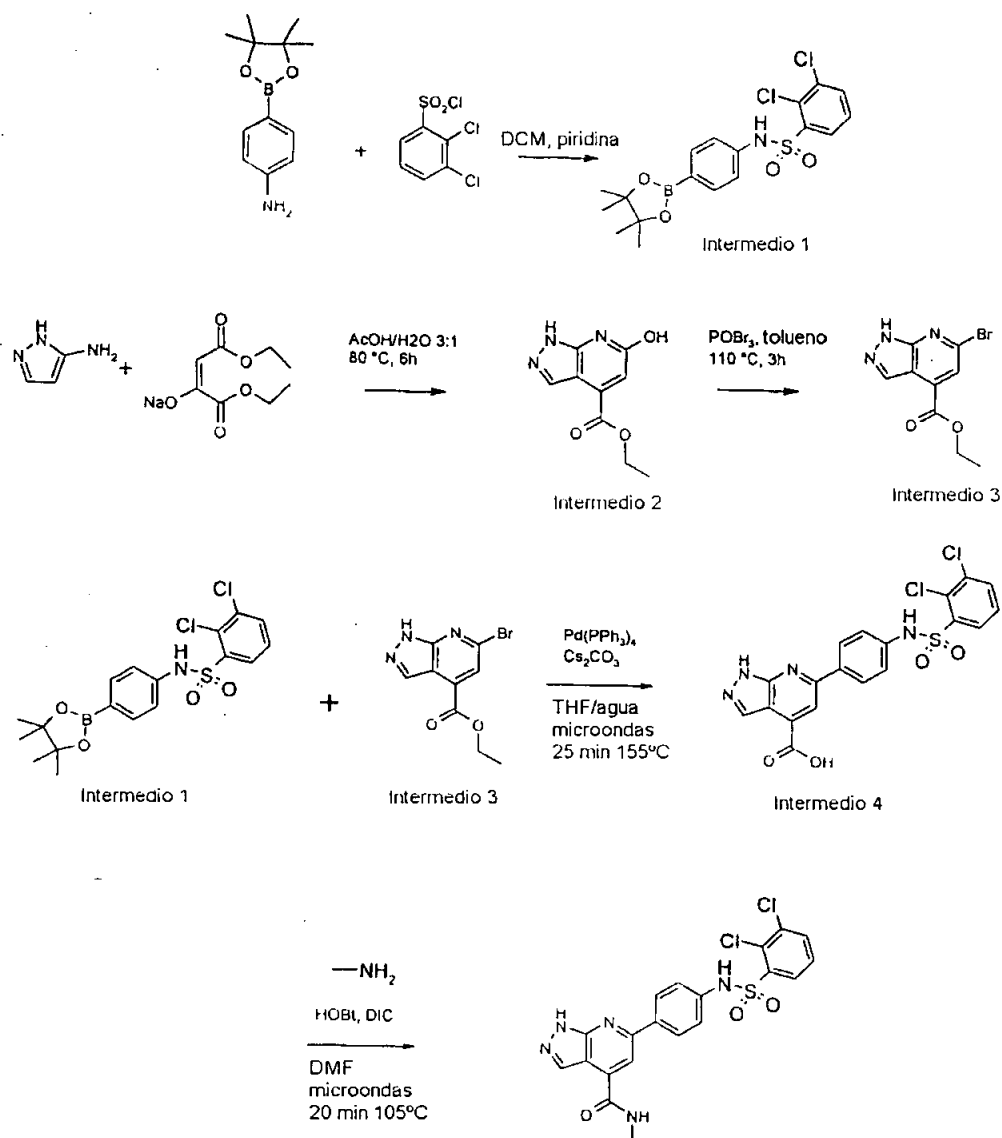
87

Esquema 4



El esquema 5 que sigue es ilustrativo de un método utilizado para la preparación de los ejemplos 5, y 40 a 43. A este respecto, el método no pretende limitar el alcance de la invención en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

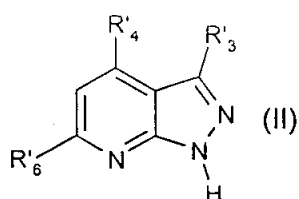
Esquema 5



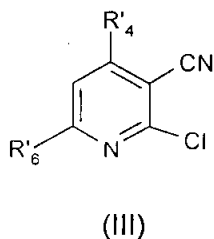
- El experto en la técnica entenderá que, para poner en práctica los procedimientos según la invención que se han descrito anteriormente, puede ser necesario
- 5 introducir grupos protectores de las funciones amino, carboxilo y alcohol con el fin de evitar reacciones secundarias. Estos son grupos que pueden ser eliminados sin afectar al resto de la molécula. Como ejemplos de grupos protectores de la función amino, se pueden citar el carbamato de *terc*-butilo, que se puede regenerar por medio de ácido trifluoroacético o de yodotrimetilsilano, el grupo acetilo, que se
- 10 puede regenerar en medio ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico). Como grupos

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

La presente invención tiene también por objeto los productos de fórmula general (II) siguiente :



20 en la que R₄' representa R₄ o H, -COOH o -COO-alquilo(C1-C6), R₃' representa H, -NH₂ o -NHCO-tienilo, y R₆' representa un átomo de halógeno, un grupo -Ar-NH₂ donde Ar es tal como se ha definido anteriormente, o un grupo Ar-L-A donde Ar, L y A son tal como se han definido anteriormente, los productos de fórmula general (III) siguiente :



35 en la que R₄' representa R₄ o H, -COOH o -COO-alquilo(C1-C6) y R₆' representa un átomo de halógeno, un grupo -Ar-NH₂ donde Ar es tal como se ha definido anteriormente, o un grupo Ar-L-A donde Ar, L y A son tal como se han definido anteriormente. Estos productos son especialmente útiles como intermedios de síntesis en los procedimientos de preparación de los productos de fórmula general (I).

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

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

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen un resto básico se pueden transformar opcionalmente en sales de adición con un ácido mineral u orgánico, por acción de dicho ácido en el seno de un disolvente, por ejemplo, un disolvente orgánico tal como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado.

- 5 Los compuestos de la fórmula (I) que contienen un resto ácido se pueden transformar opcionalmente en sales metálicas o en sales de adición con bases nitrogenadas según los métodos conocidos *per se*. Estas sales se pueden obtener por acción de una base metálica (por ejemplo, alcalina o alcalinotérrea), amoníaco, una amina o una sal de amina sobre un compuesto de la fórmula (I), en un
10 disolvente. La sal formada se separa por los métodos habituales.

Estas sales también forman parte de la invención.

- Cuando un producto según la invención presenta al menos una función básica libre, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables por reacción de dicho producto con un ácido orgánico o mineral. Las sales farmacéuticamente aceptables
15 incluyen los cloruros, nitratos, sulfatos, hidrogenosulfatos, piro-sulfatos, 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,
20 mandelatos, sebacatos, suberatos, benzoatos, ftalatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonato, propanosulfonatos, xilenosulfonatos, salicilatos, cinamatos, glutamatos, aspartatos, glucuronatos, galacturonatos.

- Cuando un producto según la invención presenta al menos una función ácida libre, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables por reacción de dicho
25 producto con una base mineral u orgánica. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como Li, Na, K, Mg, Ca, compuestos aminados básicos tales como amoníaco, arginina, histidina, piperidina, morfolina, piperazina y trietilamina.

- La invención también se describe por los ejemplos siguientes, que se dan para
30 ilustrar la invención.

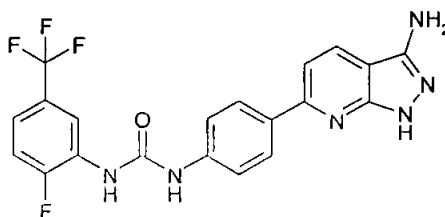
Los análisis LC/MS se realizaron utilizando un instrumento Micromass modelo LCT conectado a un instrumento HP 1100. La abundancia de los productos se midió

- mediante un detector de arreglo de diodos HP G1315A en un intervalo de longitud de onda de 200-600 nm y un detector para la dispersión de la luz Sedex 65. La determinación de los espectros de masas se realizó sobre un intervalo de 180 a 800. Los datos se han analizado utilizando el programa Micromass MassLynx. La
- 5 separación se efectuó en una columna Hypersil BDS C18, 3 μ m (50 x 4,6 mm), eluyendo con un gradiente lineal de 5 a 90 % de acetonitrilo que contiene 0,05 % (v/v) de ácido trifluoroacético (TFA) en agua que contiene 0,05% (v/v) de TFA, en 3,5 min con un caudal de 1 ml/min. El tiempo total de análisis, incluyendo el periodo de reequilibrio de la columna, es de 7 min.
- 10 Los espectros de MS se han realizado en electronebulización (ES⁺) empleando un instrumento Platform II (Micromass). Se describen los principales iones observados.
- Los puntos de fusión se determinaron en un capilar, en un instrumento Mettler FP62, en el intervalo de 30 °C a 300 °C, elevando la temperatura a un ritmo de 2 °C por minuto.
- 15 Purificación por LC/MS:
- Los productos se pueden purificar por LC/MS utilizando un sistema Waters FractionsLynx compuesto por una bomba de gradiente Waters modelo 600, una bomba de regeneración Waters modelo 515, una bomba de dilución Waters Reagent Manager, un inyector automático Waters modelo 2700, dos válvulas
- 20 Rheodyne modelo LabPro, un detector de arreglo de diodos Waters modelo 996, un espectrómetro de masas Waters modelo ZMD y un colector de fracciones Gilson modelo 204. El sistema estaba controlado por el programa Waters FractionLynx. La separación se ha efectuado alternativamente sobre dos columnas Waters Symmetry (C₁₈, 5 μ M, 19 x 50 mm, referencia del catálogo 186000210), estando una columna
- 25 en curso de regeneración mediante una mezcla de agua/acetonitrilo 95/5 (v/v) que contiene 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético, mientras que la otra columna estaba en curso de separación. La elución de las columnas se ha efectuado utilizando un gradiente lineal de 5 a 95 % de acetonitrilo que contiene 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético en agua que contiene 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético, a un
- 30 caudal de 10 ml/min. A la salida de la columna de separación, se separa una milésima del efluente por un LC Packing Accurate, se diluye con alcohol metílico a un caudal de 0,5 ml/min y se envía hacia los detectores, a razón de 75 % hacia el detector de arreglo de diodos, y el 25 % restante hacia el espectrómetro de masas.

El resto del efluente (999/1.000) se envía hacia el colector de fracciones donde se elimina el flujo mientras que la masa del producto esperado no se detecte por el programa FractionLynx. Se proporcionan las fórmulas moleculares de los productos esperados al programa FractionLynx que pone en marcha 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 analíticos por LC/MS, cuando se ha detectado un ion intenso correspondiente a $[M+2H]^{++}$, se proporciona también al programa FractionLynx el valor correspondiente a la mitad del peso molecular calculado ($PM/2$). En estas condiciones, también se inicia la recogida cuando se detecta la señal de masa del ion $[M+2H]^{++}$ y/o $[M+Na+H]^{++}$. Los productos se recogen en tubos de vidrio tarados. Tras ser recogidos, se evaporaron los disolventes en un evaporador centrífugo Savant AES 2000 o Genevac HT8 y se determinaron las masas de los productos pesando los tubos tras la evaporación de los disolventes.

15 Ejemplo 1

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



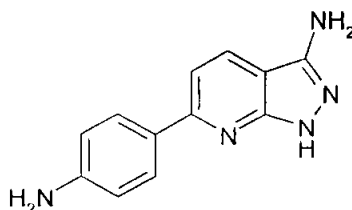
Se ponen parcialmente en solución 100 mg (0,44 mmol) de 6-(4-amino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina en 2,5 ml de THF anhidro. La mezcla se desgasifica entonces durante 15 minutos con argón. Seguidamente se añaden 61,55 μ l (44,93 mg, 0,44 mmol, 1 eq.) de trietilamina. La solución se desgasifica una vez más durante 15 minutos. Finalmente, se añaden gota a gota 64,22 μ l (91 mg, 0,44 mmol, 1 eq.) de isocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo. Se agita la mezcla 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Después de la reacción, se filtra la mezcla. Se concentra el filtrado. Se aísla un sólido beige. Seguidamente se purifica este producto bruto sobre una columna de sílice (13 g) C18 en fase reversa con un gradiente de eluyente de 5 a 95 % de acetonitrilo en agua. Las fracciones que contienen el producto esperado se liofilizan. Se aísla un sólido blanco. (10 mg).

93

MS (ES) $M^+m/z=431$.

RMN 1H RMN (DMSO- d_6) δ 5,52 (s ancho, 2H); 7,39 (m, 1H); 7,49 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,62 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,07 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,60 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 9,21 (m ancho, 1H); 9,63 (m ancho, 1H); 11,9 (m extendido, 1H).

6-(4-Amino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina :

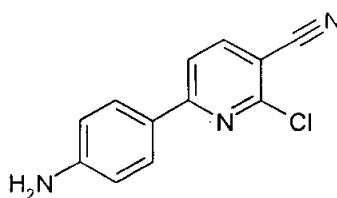


En un reactor para microondas de tamaño adaptado, se ponen en suspensión 0,97 mmol (222 mg) de 6-(4-amino-fenil)-2-cloro-nicotinonitrilo en 3,3 ml de 1-propanol. Se añaden 0,28 ml (0,290 g, 5,80 mmol, 6 eq.) de hidrato de hidrazina. La suspensión se calienta 45 minutos a 130 °C en horno de micro-ondas. Se filtra la mezcla y se seca el sólido para obtener un sólido verde (215 mg)

MS (IE) $M^+m/z=225$.

1H RMN (DMSO- d_6) δ 5,41 (sl, 4H), 6,63 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

6-(4-Amino-fenil)-2-cloro-nicotinonitrilo :



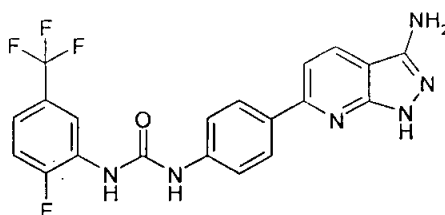
Se ponen en solución bajo atmósfera inerte 2,89 mmol (500 mg) de 2,6-dicloronicotinonitrilo y 3,18 mmol (551 mg, 1,1 eq.) de ácido 4-aminofenil-borónico en 33,3 ml de dioxano. Se añaden seguidamente 680 mg (8,09 mmol, 2,8 eq.) de bicarbonato de sodio y después 8,3 ml de agua. Se agita la mezcla durante 5 minutos bajo atmósfera inerte y después se añaden 334 mg (0,29 mmol, 0,1 eq.) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo (100 °C) durante 2 horas y después se enfría a temperatura ambiente. Se filtra el medio de

reacción y después se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de magnesio y se concentran. Se obtiene entonces un sólido amarillo. Este producto bruto se purifica sobre una columna de 90 g de sílice, con un gradiente de eluyente de 20 % a 50 % de acetato de etilo en heptano. Se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (531 mg).

MS (ES) $MH^+ m/z=230$.

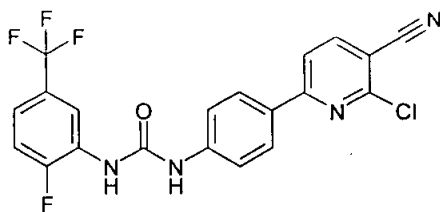
1H RMN (DMSO- d_6) δ 5,94 (sl, 2H), 6,65 (d, $j = 8$ hz, 2H), 7,89 (d, $j = 8$ hz, 2H), 7,93 (d, $j = 8$ hz, 1H), 8,27 (d, $j = 8$ hz, 1H).

- 10 Vía alternativa para la preparación de la 1-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea (esquema 2) :



- Se ponen en suspensión 0,46 mmol (200 mg) de 1-[4-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en 3,2 ml de 1-propanol. Se añaden 0,13 ml (0,14 g, 2,76 mmol, 6 eq.) de hidrato de hidrazina. La suspensión se calienta a 80 °C durante 10 h. Se filtra la mezcla y se seca el sólido para obtener 140 mg del producto esperado.

1-[4-(6-Cloro-5-ciano-piridin-2-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea :



- 20 Se ponen en solución bajo atmósfera inerte 0,578 mmol (100 mg) de 2,6-dicloronicotinonitrilo y 0,64 mmol (270 mg, 1,1 eq.) de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea en 6,6 ml de dioxano. Se añaden seguidamente 136 mg (1,62 mmol, 2,8 eq.) de bicarbonato de sodio y después 1,6 ml de agua. Se agita la mezcla durante 5 minutos bajo atmósfera inerte y después se añaden 33,4 mg (0,029 mmol, 0,05 eq.) de

tetrakis(trifenilfosfina)paladio. La mezcla se mantiene a reflujo (100 °C) durante 2 horas y después se enfría a temperatura ambiente. El medio de reacción se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se secan con sulfato de magnesio y se concentran. Se obtiene entonces un sólido amarillo. El producto bruto se purifica sobre una columna de 30 g de sílice, con un gradiente de eluyente de 20 % a 40 % de acetato de etilo en heptano. Se obtiene un sólido amarillo (175 mg).

MS (ES) $MH^+m/z=435$.

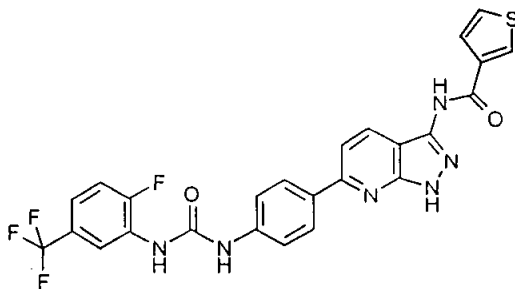
- 10 1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,40 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,56 (m, 1H).

La 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea se prepara según el modo operatorio siguiente:

- 15 A una solución de 1 g de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-anilina en 15 ml de tetrahidrofurano se añaden a temperatura ambiente 936 mg de fenilisocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilo, y después 0,64 ml de trietilamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h, y después se trata con metanol, y finalmente se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice utilizando como eluyente una mezcla de cloruro de metileno / metanol (99,5/0,5 y después 90/10). Las fracciones que contienen el producto esperado se concentran a sequedad para dar 1,45 g de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea bajo la forma de un sólido blanco. MS (ES) $MH^+m/z=425$

25 Ejemplo 2

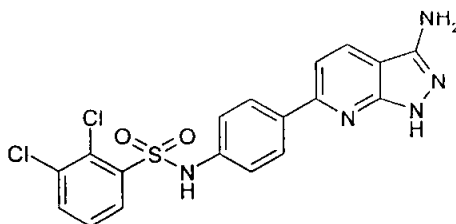
(6-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-3-carboxílico



- Se enfría a 5°C bajo argón una solución de 1-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea (80,0 mg, 0,186 mmol) en piridina (2 ml) y se añade cloruro del ácido tiofen-3-carboxílico (27 mg, 0,186 mmol, 1,0 eq.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se añade otro
- 5 equivalente de cloruro de ácido tiofen-3-carboxílico (27 mg, 0,186 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se recoge la reacción con agua, y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava dos veces con una solución salina, se seca con sulfato de magnesio y se concentra. Se obtiene entonces un sólido amarillo-anaranjado. El producto bruto se purifica sobre
- 10 una columna de sílice, con un gradiente de eluyente de 0 % a 5 % de metanol en diclorometano. Se obtiene un sólido beige : 13,5 mg. MS (ES) $MH^+ m/z=541$.
- 1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,40 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H); 7,65 (d ancho, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,68 (dd parcialmente enmascarado, $J = 3,0$ y $5,0$ Hz, 1H); de 7,71 a 7,75 (m, 2H); 8,15 (d ancho, $J = 9,0$ Hz, 2H); 8,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,50 (d ancho, $J = 3,0$ Hz,
- 15 1H); 8,61 (dd, $J = 2,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 9,21 (m extendido, 1H); 9,67 (m extendido, 1H); 10,9 (m extendido, 1H); 13,3 (m extendido, 1H).

Ejemplo 3

N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida :

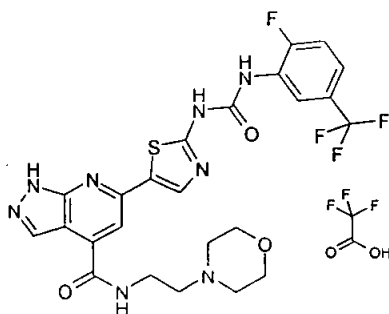


- 20 Se ponen en solución 100 mg (0,44 mmol) de 6-(4-amino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina en 3 ml de DMF anhidra. La solución se desgasifica entonces durante 15 minutos con argón. Seguidamente se añaden 123,8 μ l (89,9 mg, 0,89 mmol, 2 eq.) de trietilamina. La solución se desgasifica una vez más durante 15 minutos. Finalmente, se añaden 0,109 g (0,444 mmol, 1 eq.) de cloruro de 2,3-
- 25 diclorofenil-sulfonilo. La solución se agita a temperatura ambiente bajo argón durante una noche. Al final de la reacción, se añaden 10 ml de agua. Se forma un precipitado amarillo-pardo. Se filtra la mezcla. Se seca el sólido y se purifica sobre una columna de 4 g de sílice con un gradiente de eluyente de 0 a 10 % de metanol en diclorometano. Se aísla un sólido beige. (11 mg).
- 30 MS (ES) $MH^+ m/z=434$.

¹H RMN (DMSO-d₆, 373K) δ 5,09 (s ancho, 2H); 7,09 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,40 (t ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 7,69 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 7,85 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,02 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 11,5 (m extendido, 1H).

5 **Ejemplo 4**

Trifluoroacetato de (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico:



El producto del ejemplo 4 puede prepararse por el procedimiento descrito más arriba en el esquema 4:

Síntesis del intermedio 1 :

A una solución de 2-amino-tiazol-5-carboxaldehído (2,5 g, 19.5 mmol), en DMF (120 ml) se añade fenilisocianato de 2-fluoro-(5-trifluorometilo) (4 g, 19,5 mmol). La solución se calienta a 70 °C durante 1 h, se evapora y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, eluyente hexano/EtOAc 1:1. Las fracciones que contienen el intermedio 1 se reúnen y se evaporan para dar el intermedio 1 bajo la forma de un sólido amarillo. (4,28 g).

Síntesis del intermedio 2 :

A una solución del intermedio 1 (88 mg, 0,26 mmol) en una mezcla de etanol/DMSO 9:1 (2 ml) se añade una solución de 1H-pirazol-3-ilamina (22 mg, 0,26 mmol) en 2 ml de la misma mezcla de disolventes que contiene ácido pirúvico (23 mg, 0,26 mmol). Se calienta la mezcla a 75 °C durante 24 h en presencia de oxígeno, y después se evapora el medio de reacción a sequedad para dar el intermedio 2 en forma de un sólido naranja que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

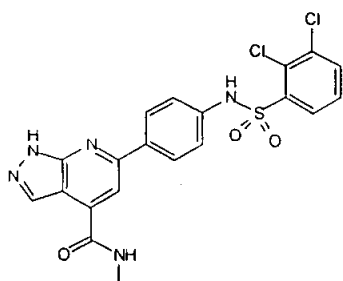
Preparación el producto del ejemplo 4 :

El intermedio 2 se disuelve en THF seco (2 ml), se añade HOBt (36 mg, 0,26 mmol), y después DIC (42 µl, 0,26 mmol). Después de 5 min, se añade 2-morfolin-4-il-etilamina (39 µl, 0,3 mmol). Se continúa la agitación durante 5 h a temperatura

- ambiente, y después se evapora el medio de reacción a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, eluyente EtOAc/MeOH/TEA 94:5:1 utilizando un gradiente de EtOAc/MeOH/TEA 90:9:1. Las fracciones que contienen el producto se reúnen y se evaporan, y después se purifican por cromatografía
- 5 LC/MS, (fase reversa, eluyente agua + 0,1 % TFA con un gradiente de 25 a 85 % de acetonitrilo a lo largo de un periodo de 8 minutos. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida para dar el producto bajo la forma de un sólido amarillo (10,6 mg).

Ejemplo 5

- 10 N-[4-(3-Amino-4-metilaminocarbonil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida :



El producto del ejemplo 5 puede prepararse por el procedimiento descrito más arriba en el esquema 5:

- 15 Síntesis del intermedio 1 :

219 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina se disuelven con 245mg (1mmol) de cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo en 2 ml DCM y 120μl (1,5μmol) de piridina. La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, después se seca a vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido

20 rojo claro.

MS (ES) $MH^+ m/z = 428$

Síntesis del intermedio 2 :

- 84 g de sal sódica de oxalacetato de dietilo se disuelven con 33,2g de 2-amino pirazol en 600ml de AcOH/H₂O (1:3). La mezcla de reacción se calienta durante 6
- 25 horas a 80°C. El producto se precipita después de enfriamiento, se filtra y se seca a vacío (17,9g).

¹H NMR (600 M.Hz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,74 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz) 2H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz) 3H)

Síntesis del intermedio 3 :

2,07g (10 mmol) del intermedio 2, 20ml de tolueno y 2,87g (10 mmol) de POBr₃ se calientan en un baño de aceite a 110 °C, con agitación. La mezcla se evapora y se purifica en una columna de sílice con 20% de AcOEt /80% de hexano para dar
5 (después de evaporación) 300mg del producto buscado.

¹H NMR (600 M Hz, DMSO-d₆) δ (ppm): 14,45 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz) 2H), 1,46 (t, J = 7,1 Hz) 3H)

Síntesis del intermedio 4 :

74 μmol del intermedio 3 (20 mg), 74 μmol del intermedio 1, 185 μmol de carbonato
10 de cesio y 7,4 μmol de Pd (PPh₃)₄ se disuelven en THF y 20% H₂O (750 μl de volumen total). La mezcla se calienta con microondas durante 25 min a 155°C (potencia 55W). El producto se evapora y se purifica por cromatografía LC/MS en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético y un gradiente de 25 a 95 % de acetonitrilo sobre 9 minutos. El producto se seca a vacío MS (ES) MH⁺ m/z=463

15 Preparación el producto del ejemplo 5 :

El intermedio 4 (20mg, 43,3μmol) se disuelve en DMF (0.5 ml), se añade HOBt (14,6 mg, 108,25 μmol), y DIC (16,9 μl, 108,25 μmol). Se añaden 0,5 mmol de metilamina (1M en THF, 0,5 ml). La mezcla se calienta en microondas durante 20 min a 105°C (potencia 25W). El producto se evapora y se purifica por cromatografía
20 LC/MS en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético y un gradiente de 25 a 95 % de acetonitrilo sobre 9 minutos. El producto se seca a vacío para obtener un sólido amarillo claro.

MS (ES) MH⁺m/z=476

25 ¹H NMR (600 M Hz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,79 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz) 2H) 8,09 (d, J = 8,27 Hz) 1H), 7,94 (d, J = 8,05 Hz) 1H), 7,28 (d, J = 4,31 Hz) 2H), 2,88 (d, J = 4,31 Hz) 3H) 7,58 (q, J = 8,08 Hz) 1H), 8,86 (t, J = 4,43 Hz) 1H)

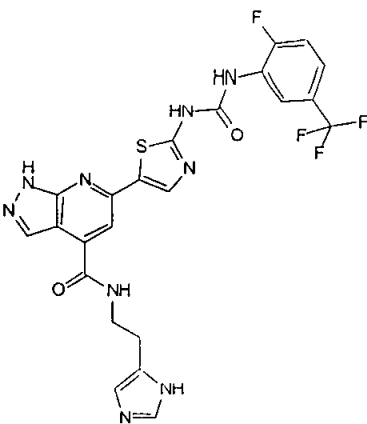
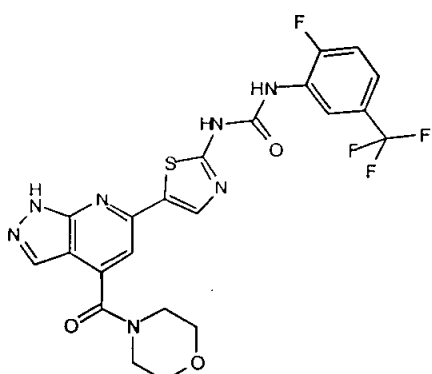
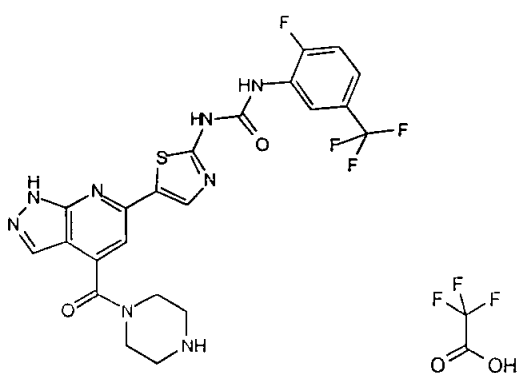
Ejemplos 6 a 62:

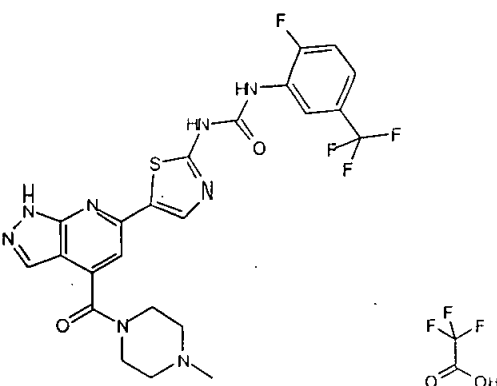
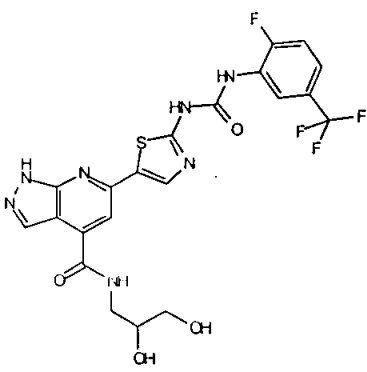
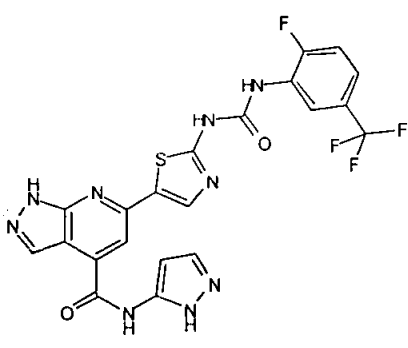
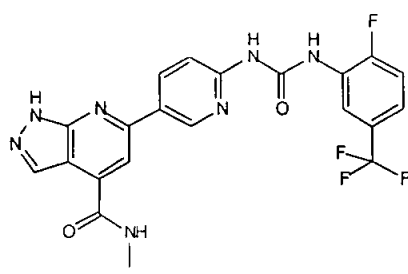
30 Operando según los modos de operación descritos anteriormente, se obtienen los productos de la tabla 1 siguiente:

Ejemplo	Fórmula	ESI (MS) (m/z)
6		459
7		473
8		573
9		494

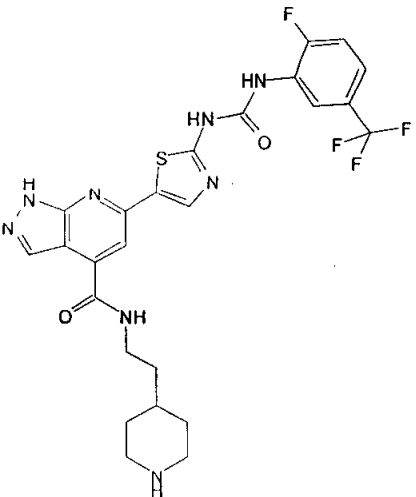
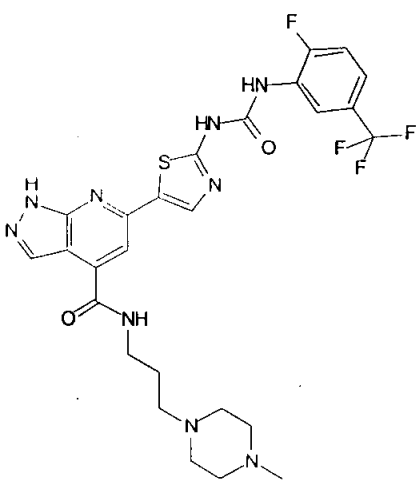
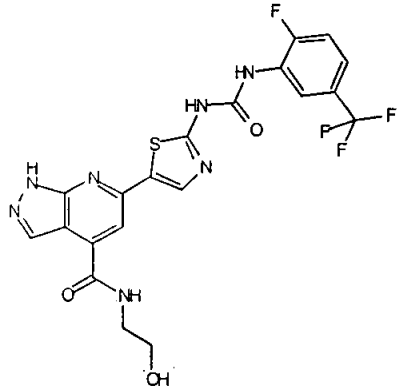
10		466
11		480
12		538
13		580

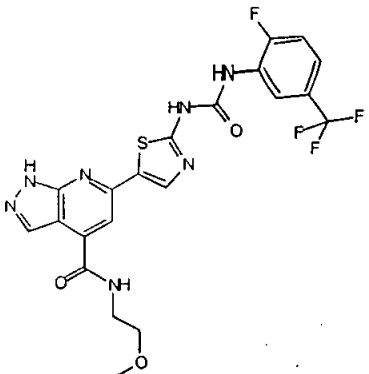
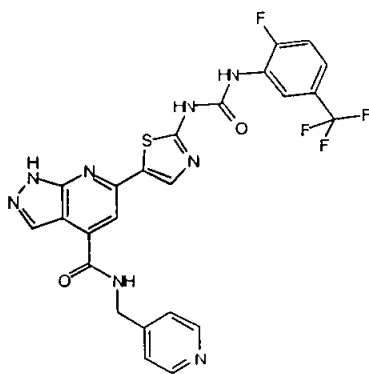
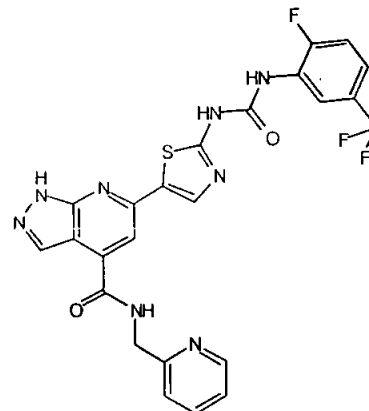
102

14		561
15		536
16		535

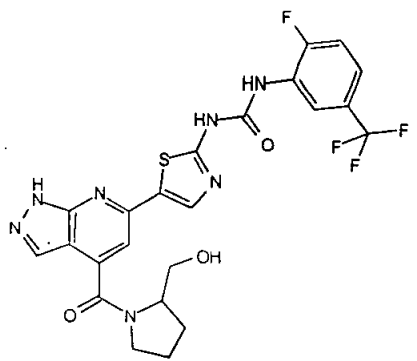
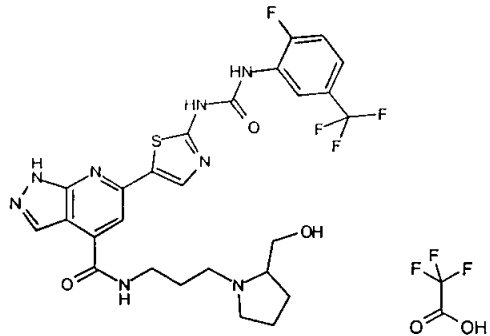
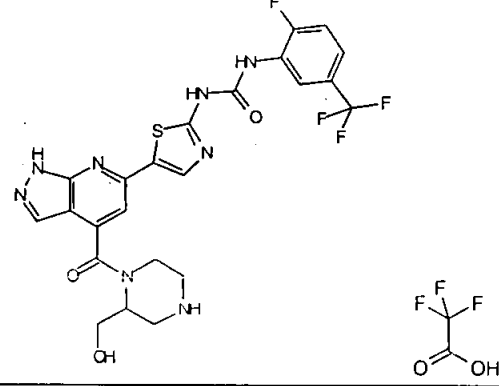
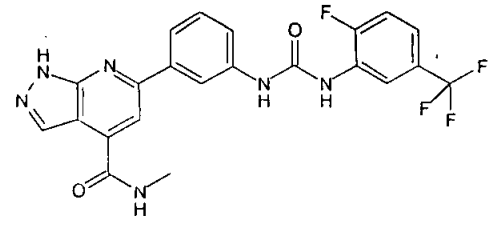
17		550
18		540
19		532
20		474

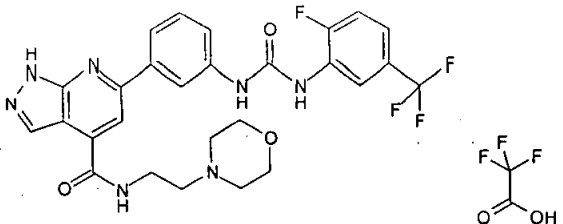
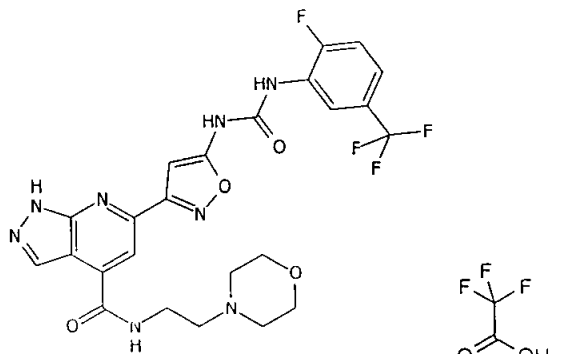
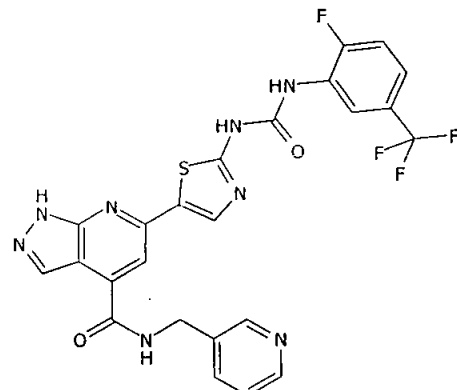
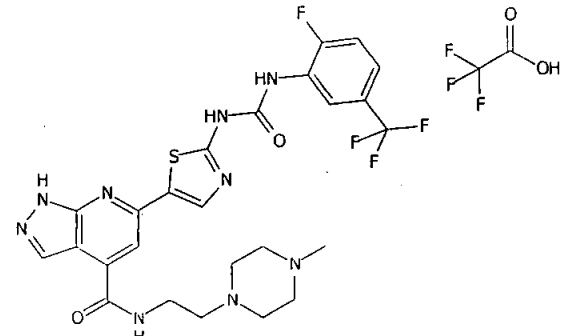
105

24	 <chem>FC1=CC=C(C(F)(F)F)C(=O)NC1c2nc3c(ncn3)SC2c4cnc5c(n4)C(=O)NCCN6CCCCC6</chem>	578
25	 <chem>FC1=CC=C(C(F)(F)F)C(=O)NC1c2nc3c(ncn3)SC2c4cnc5c(n4)C(=O)NCCCN6CCN(C)CC6</chem>	607
26	 <chem>FC1=CC=C(C(F)(F)F)C(=O)NC1c2nc3c(ncn3)SC2c4cnc5c(n4)C(=O)NCCO</chem>	510

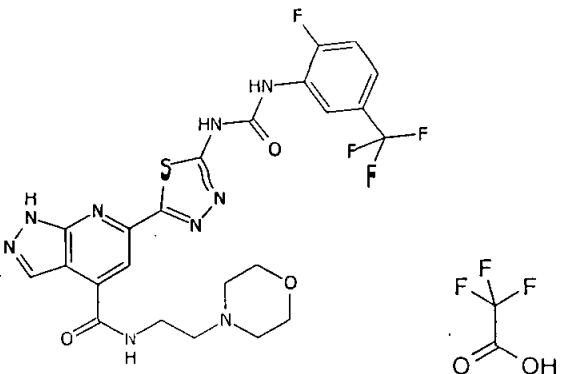
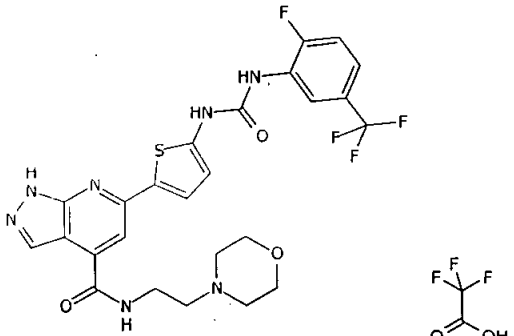
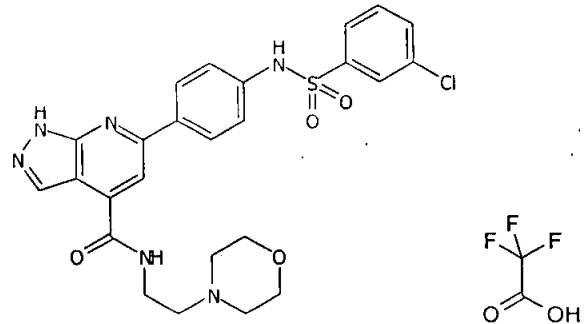
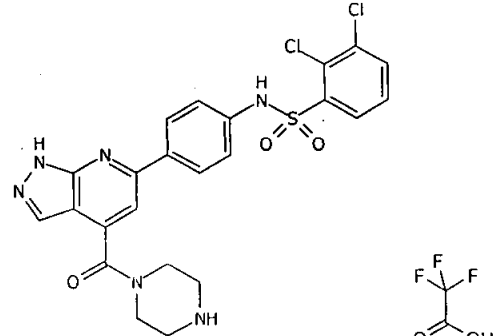
27		524
28		558
29		558

(b)

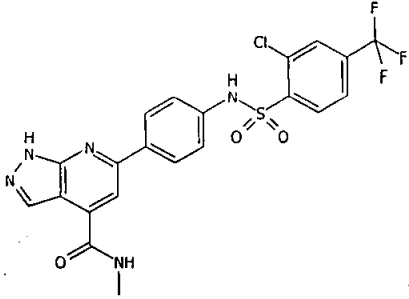
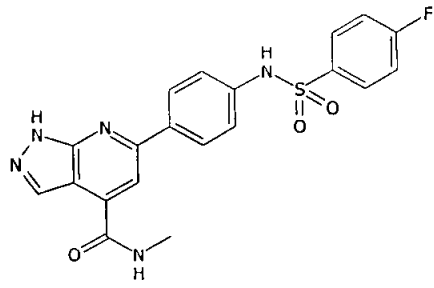
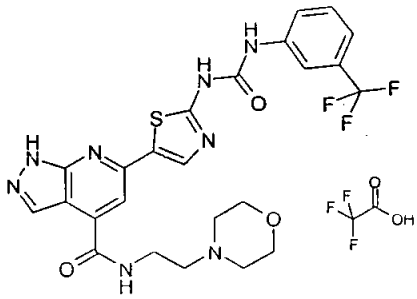
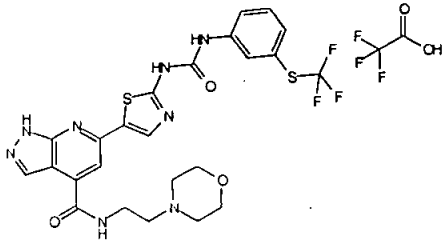
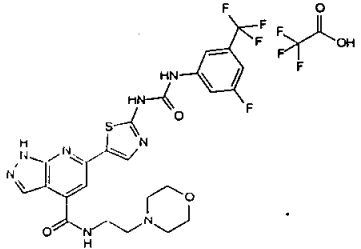
30		551
31		608
32		566
33		473

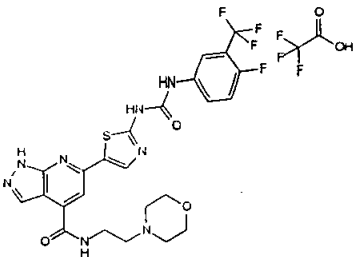
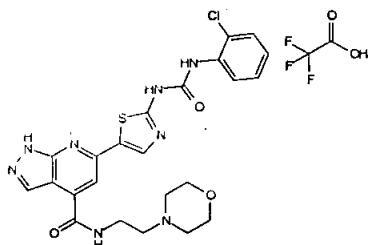
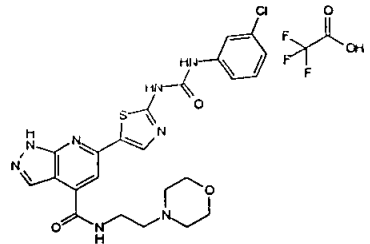
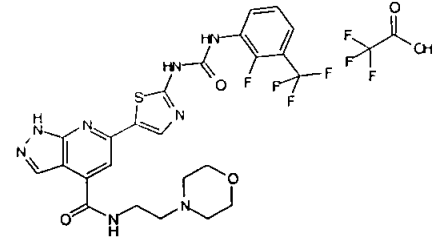
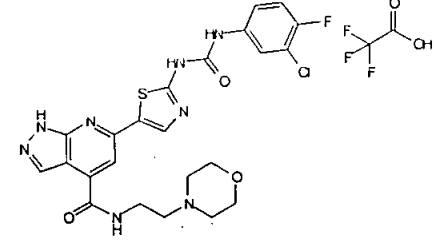
34		573
35		563
36		558
37		591

109

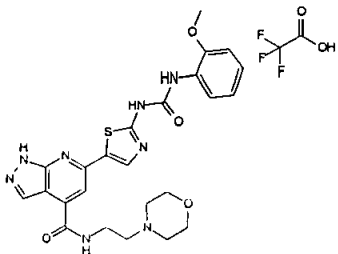
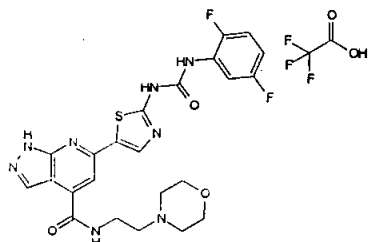
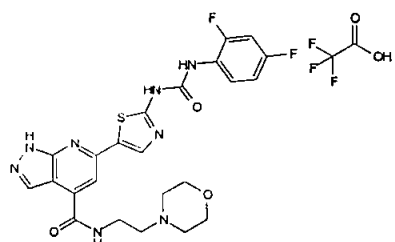
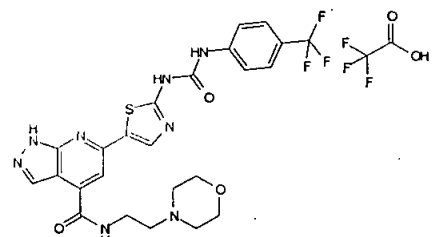
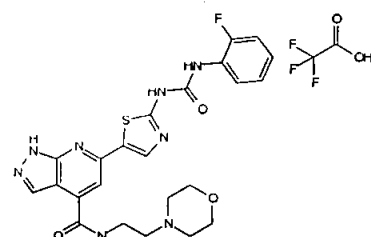
38		581
39		579
40		542
41		532

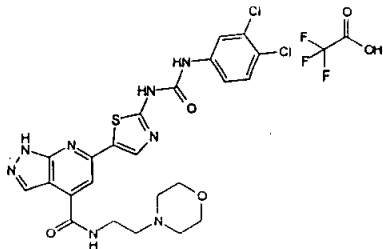
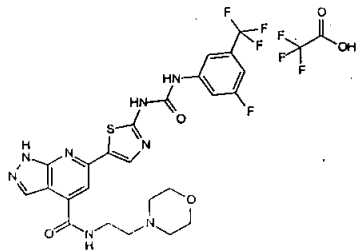
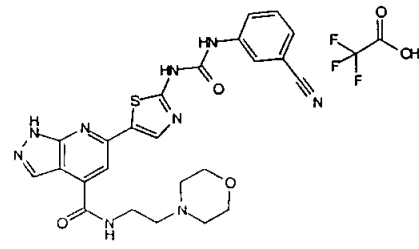
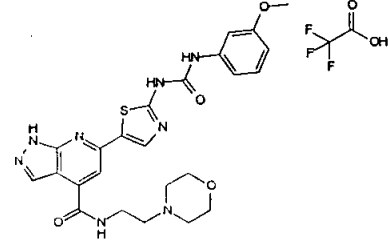
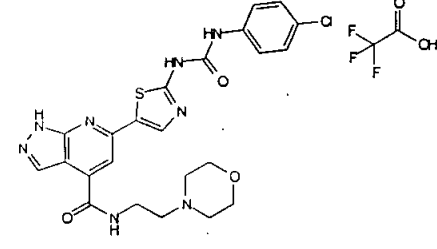
110

42		511
43		426
44		561
45		593
46		579

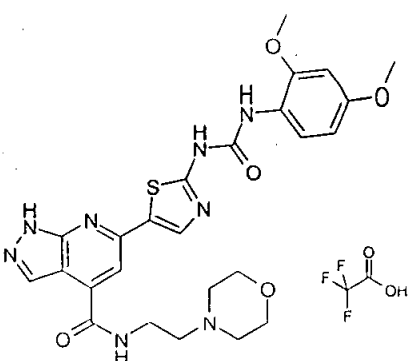
47		579
48		527
49		527
50		579
51		545

W2

52		523
53		529
54		529
55		561
56		511

57		561
58		577
59		518
60		523
61		527

W4

62		553
----	---	-----

Determinación de la actividad de los compuestos – Protocolos experimentales

1. FAK

La actividad inhibidora de los compuestos sobre la FAK se determina midiendo la inhibición de la autofosforilación de la enzima utilizando un ensayo de fluorescencia de resolución temporal (HTRF).

El cDNA completo de la FAK humana, cuyo extremo N-terminal se ha marcado con histidina, se clonó en un vector de expresión baculovirus pFastBac HTc. La proteína se expresó y se purificó hasta aproximadamente 70 % de homogeneidad.

La actividad quinasa se determinó incubando la enzima (6,6 µg/ml) con diferentes concentraciones de compuesto de ensayo en un tampón Hepes 50 mM pH = 7,2, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 100 µM, ATP 15 µM durante 1 hora a 37 °C. La reacción enzimática se detuvo por la adición de tampón Hepes pH = 7,0 que contiene KF 0,4 mM, EDTA 133 mM, 0,1 % de BSA y la marcación se efectuó, durante 1 a 2 horas a temperatura ambiente, por adición en ese tampón de un anticuerpo anti-Histidina marcado con XL665 y de un anticuerpo monoclonal fosfoespecífico de la tirosina conjugado con criptato de europio (Eu-K). Las características de los dos fluoróforos están disponibles en G. Matis *et al.*, Anticancer Research, 1997, 17, páginas 3011-3014. La transferencia de energía entre el criptato de europio excitado hacia el aceptor XL665 es proporcional al grado de autofosforilación de FAK. La señal de larga duración específica de XL-665 se midió en un contador de colonias Packard Discovery. Todos los ensayos se efectuaron por duplicado y se calculó la media de los dos ensayos. La inhibición de la actividad de autofosforilación de FAK con los compuestos de la invención se expresa en porcentaje de inhibición con respecto a un control cuya actividad se mide en ausencia de compuesto de ensayo. Para el

cálculo de % de inhibición, se consideró la relación [señal a 665 nm/señal a 620 nm].

2. KDR

El efecto inhibitor de los compuestos se determina en un ensayo de fosforilación de sustrato con la enzima KDR *in vitro* por una técnica de centelleo (placa de 96 pocillos, NEN).

El dominio citoplasmático 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 hasta aproximadamente un 60 % de homogeneidad.

- 10 La actividad quinasa de KDR se midió 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 y NaF 1 mM. Se añaden 10 µl del compuesto a 70 µl de tampón quinasa que contiene 100 ng de enzima KDR a 4 °C. La reacción se inició añadiendo 20 µl de solución que contiene 2 µg de sustrato (fragmento SH2-SH3 de la PLCγ expresado en forma de proteína de fusión GST), 2 µCi γ ³³P[ATP] y ATP 2 µM frío. Después de 1 hora de incubación a 37 °C, la reacción se detiene añadiendo 1 volumen (100 µl) de EDTA 200 mM. Se quitó el tampón de incubación y los pocillos se lavaron tres veces con 300 µl de PBS. Se midió la radiactividad de cada pocillo utilizando un contador de radiactividad Top Count NXT (Packard).
- 15
- 20 El ruido de fondo se determinó midiendo la radiactividad en cuatro pocillos diferentes que contenían el ATP radiactivo y el sustrato en solitario.

Se midió un control de actividad total en cuatro pocillos diferentes que contenían todos los reactivos (γ³³P-[ATP], KDR y sustrato PLCγ) pero en ausencia de compuesto.

- 25 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 incluyó en cada placa como control de inhibición.

30 3. Tie2

116

La secuencia codificante de Tie2 humano correspondiente a los aminoácidos del dominio intracelular 776-1124 fue generada por PCR utilizando el cDNA aislado de placenta humana como modelo. Esta secuencia fue introducida en un vector de expresión *baculovirus* pFastBacGT en forma de proteína de fusión GST.

- 5 El efecto inhibitor de las moléculas se determinó en un ensayo de fosforilación de PLC por Tie2 en presencia de GST-Tie2 purificado a aproximadamente 80 % de homogeneidad. El sustrato se compone de los fragmentos SH2-SH3 de la PLC expresada en forma de proteína de fusión GST.

- 10 Se midió la actividad quinasa de Tie2 en un tampón MOPS 20mM pH 7,2, que contiene MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, glicerofosfato 10 mM. En una placa de 96 pocillos FlashPlate mantenida sobre hielo, se deposita una mezcla de reacción compuesta por 70 µl de tampón quinasa que contiene 100 ng de enzima GST-Tie2 por pocillo. A continuación, se añaden 10 µl de la molécula de ensayo diluida en DMSO a una concentración de 10 % como máximo. Para una
- 15 concentración dada, cada medida se efectúa por cuadruplicado. La reacción se inicia añadiendo 20 µl de solución que contiene 2 µg de GST-PLC, ATP 2 µM frío y 1 µCi de ³³P[ATP]. Después de 1 hora de incubación a 37 °C, la reacción se detiene añadiendo 1 volumen (100 µl) de EDTA 200 mM. Después de retirar el tampón de incubación, los pocillos se lavan tres veces con 300 µl de PBS. La radiactividad se
- 20 mide sobre un MicroBeta1450 Wallac.

La inhibición de la actividad Tie2 se calcula y expresa en porcentaje de inhibición respecto de la actividad control determinada en ausencia de compuesto.

Ejemplo	IC 50 (nM)		
	KDR	Tie2	FAK
1	119	192	10000
2	6	7	
3	10000	75	10000
4	83	1	343

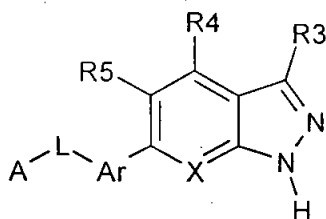
WJ

5	10000	13	10000
9	6824	443	10000
11	581	8	927
12	2360	30	
13	373	4	
14	293	7	
15	70	2	
16	200	7	
17	46	1	
20	10000	777	
21	10000	6034	
22	511	4	
23	527	6	
24	133	2	
26	387	3	
28	4658	105	
29	160	3	
31	647	9	
33	10000	2697	
34	10000	4144	
55	3538	88	

REIVINDICACIONES

1. Un producto de la siguiente fórmula general (I):

5



Fórmula (I)

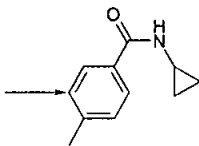
en la que:

- 15 1) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclilo sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido ;
- 20 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, NH-CO, CO-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 y NH-CO-CH₂-CO-NH;
- 25 3) X es N o NO ;
- 4) R3 se selecciona del grupo constituido por H y NHMR³, en el que M se selecciona del grupo constituido por : enlace, CO, CO-NH, CS, CS-NH, SO₂; y en el cual R³ se selecciona del grupo constituido por H, alquilo, alquilenio, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquilenio sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido y heterociclilo sustituido;
- 30 5) R4 se selecciona del grupo constituido por : H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, OR⁴, N(R⁵)(R⁶), CON(R⁵)(R⁶), en el que R⁴ se elige entre H, fenilo, fenilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido y en el que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo(C1-C6), alquilo sustituido (C1-C6), alquil(C1-C6)-heterociclilo, alquil(C1-C6)-heterociclilo sustituido, alquil(C1-C6)-heteroarilo, alquil(C1-C6)-heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R⁵ y R⁶ están unidos entre
- 35

ellos para formar un ciclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegido entre O, S y N, opcionalmente sustituido;

6) R5 se selecciona del grupo constituido por : H, halógeno, R'2, CN, O(R'2), OC(O)(R'2), OC(O)N(R'2)(R'3), OS(O2)(R'2), N(R'2)(R'3), N=C(R'2)(R'3), N(R'2)C(O)(R'3), N(R'2)C(O)O(R'3), N(R'4)C(O)N(R'2)(R'3), N(R'4)C(S)N(R'2)(R'3), N(R'2)S(O2)(R'3), C(O)(R'2), C(O)O(R'2), C(O)N(R'2)(R'3), C(=N(R'3))(R'2), C(=N(OR'3))(R'2), S(R'2), S(O)(R'2), S(O2)(R'2), S(O2)O(R'2) y S(O2)N(R'2)(R'3); en el que cada R'2, R'3 y R'4 se selecciona de manera independiente del grupo constituido por H, alquilo, alquileno, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileno sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido y heterociclilo sustituido; y R'2 y R'3 pueden estar unidos entre ellos para formar un ciclo que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N.

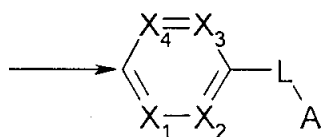
Con la condición de que cuando X es N, R3 es NH2, Ar y A son fenilo no sustituido, L es NHCO unido en para a Ar, y R5 es H, entonces R4 no se elige entre : fenilo, o-clorofenilo, cinnamilo, α-furfurilo, o-hidroxifenilo, p-hidroximetoxifenilo, p-metiltiofenilo, p-metoxifenilo, o-nitrofenilo, m-fenoxifenilo y con la condición de que cuando X es N, R5 es H,



R4 es H, y Ar-L-A es un grupo entonces R3 no se elige entre : amino, acetilamino, [(4-fluorofenil)carbonil]amino, (2-metilpropanoil)amino, -(ciclopentilcarbonil)amino, propanoilamino, [(4-metilpenil)carbonil]amino, {[4-(metiloxi)fenil]carbonil}amino, (2-tienilcarbonil)amino, (metilsulfonil)amino, -[(4-fluorofenil)sulfonil]amino, (etilsulfonil)amino, (propilsulfonil)amino, (3-tienilsulfonil)amino, [(3,5-dimetil-4-isoxazolil)sulfonil]amino, (2-tienilsulfonil)amino, (1-metiletil)amino.

2. El producto según la reivindicación 1, caracterizado porque:
1) A y Ar se seleccionan de manera independiente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclilo sustituido, y cicloalquilo sustituido ;

- 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH, 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, y NH-CO-CH₂-CO-NH;
- 5 3) X es N ;
- 4) R₃ se selecciona entre H, NH₂ y NHCOR'₃, en el cual R'₃ se selecciona del grupo constituido por H, alquilo, alquileo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, y heterociclilo sustituido ;
- 10 5) R₄ se selecciona del grupo constituido por : H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, CON(R''₅)(R''₆) en el que R''₅ y R''₆ se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo(C1-C6), alquilo(C1-C6) sustituido, alquil(C1-C6)-heterociclilo, alquil(C1-C6)-heterociclilo sustituido,
- 15 alquil(C1-C6)-heteroarilo, alquil(C1-C6)-heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R''₅ y R''₆ están unidos entre ellos para formar un ciclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N, opcionalmente sustituido ;
- 20 6) R₅ es H.
3. El producto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque Ar se elige del grupo constituido por : tiazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo ; opcionalmente sustituido.
- 25 4. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque Ar-L-A es :



- en el cual cada X₁, X₂, X₃ y X₄ se elige independientemente entre N y C-R'₅, en el cual R'₅ tiene la misma definición que R₅.
5. El producto según la reivindicación 1, caracterizado porque L-A se selecciona del grupo constituido por NH-CO-NH-A y NH-SO₂-A.
- 35

6. El producto según la reivindicación 1, 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 ; opcionalmente sustituido.
- 5 7. El producto según la reivindicación 6, caracterizado porque A se selecciona del grupo constituido por : fenilo, pirazolilo y isoxazolilo; opcionalmente sustituido.
8. El producto según la reivindicación 1, caracterizado porque A está sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, alquilo, alquilenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo,

10 S-arilo, S-heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo(C1-C3), halógeno, O-alquilo(C1-C3).
9. El producto según la reivindicación 8, 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)CO(R9), alquil(C1-C3)-OH,

15 alquil(C1-C3)-N(R8)(R9), alquil(C1-C3)-(R10), alquil(C1-C3)-COOH, N(R8)(R9) ; en el cual R8 y R9 se eligen independientemente entre H, alquilo(C1-C3), alquilo(C1-C3) halogenado, alquil(C1-C3)-OH, alquil(C1-C3)-O-alquilo(C1-C3), alquil(C1-C3)-NH₂, alquil(C1-C3)-N(R8)(R9), alquil(C1-C3)-COOM, alquil(C1-C3)-SO₃M ; en el cual, cuando R8 y R9 son simultáneamente diferentes de H, se

20 pueden unir para formar un ciclo de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos; 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 opcionalmente sustituido, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.
- 25 10. El producto según la reivindicación 1, caracterizado porque A se elige entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; opcionalmente sustituido con 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, y porque, cuando A está disustituido, los dos sustituyentes de A pueden formar un ciclo de 5 a 7

30 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N y S.
11. Producto según la reivindicación 1, caracterizado por que R4 es H o CON(R''5)(R''6), con R''5 y R''6 tal como se han definido anteriormente.
12. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 caracterizado por que se elige entre :

- 1-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea;
- (6-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-3-carboxílico
- 5 Trifluoroacetato de (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- amida del ácido 6-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- metilamida del ácido 6-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 10 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-(3-fenil-ureido)-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 15 amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- metilamida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 20 (3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)amida del ácido 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- [2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 25 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{5-[4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-tiazol-2-il}-urea ;
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{5-[4-(piperazin-1-carbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-tiazol-2-il}-urea ;
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-tiazol-2-il}-urea ;
- 30 (2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 35 metilamida del ácido 6-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 40

- (2-piperazin-1-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-piperidin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 5 [3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 10 (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 15 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{5-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-tiazol-2-il}-urea ;
- [3-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)propil]-amida del ácido 6-{2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{5-[4-(2-hidroximetil-piperazin-1-carbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-tiazol-2-il}-urea ;
- 20 metilamida del ácido 6-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 25 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{5-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-isoxazol-3-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- [2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 30 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{5-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{5-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiofen-2-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 35 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 40

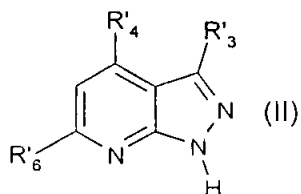
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-cloro-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 5 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 10 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-metoxi-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2,5-difluoro-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 15 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 20 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(3,4-dicloro-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 25 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
- 30 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-{2-[3-(2,4-dimetoxi-fenil)-ureido]-tiazol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico ;
13. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 caracterizado por que se elige entre :
- 35 N-[4-(4-(2-morfolin-4-il-etil)aminocarbonil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-fenil]-3-cloro-bencenosulfonamida ;
- N-[4-(4-(piperazina-1-carbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida ;
- N-[4-(4-metilaminocarbonil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-fenil]-2-cloro-4-
- 40 trifluorometil-bencenosulfonamida ;

- N-[4-(4-metilaminocarbonil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida ;
- N-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida ;
- 5 N-[4-(3-Amino-4-metilaminocarbonil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida ;
14. El producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque está en forma :
- a) no quiral, o
- 10 b) racémica, o
- c) enriquecida en un estereoisómero, o
- d) enriquecida en un enantiómero ;
- y porque está opcionalmente salificado.
15. Un medicamento, caracterizado porque comprende un producto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal de adición de este compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del producto de la fórmula (I).
16. Una composición farmacéutica que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con un
- 20 excipiente farmacéuticamente aceptable.
17. La utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, como agente inhibidor de una reacción catalizada por una o varias quinasas.
18. Utilización de un producto según la reivindicación 17, caracterizado porque la quinasa se elige entre FAK, KDR y Tie2.
- 25 19. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico.
20. Uso según la reivindicación 19, caracterizado por que el estado patológico es cáncer.
- 30 21. Utilización según la reivindicación 19 o 20, caracterizada por que el estado patológico se elige entre la artritis reumatoide, la osteoartritis y/o sus dolores asociados, las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la rectocolitis hemorrágica o la enfermedad de Crohn's, las patologías del ojo tal como

la degeneración macular asociada a la edad, las retinopatías diabéticas, la inflamación crónica, la psoriasis y cánceres particulares tales como el sarcoma de Kaposi o el hemoangioma infantil.

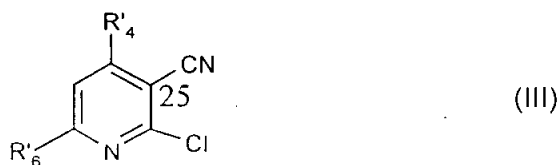
22. Utilización según las reivindicaciones 19 a 21, de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento o la prevención de un estado patológico, caracterizada por que el producto se administra solo o en asociación con otros principios activos especialmente anticancerígenos tales como productos citotóxicos, citostáticos, anti-angiogénicos o anti-metastásicos.

23. Productos de fórmula general (II) siguiente:



en la que R'₄ representa R₄ o H, -COOH o -COO-alquilo(C1-C6), R'₃ representa H, -NH₂ o -NHCO-tienilo, y R'₆ representa un átomo de halógeno, un grupo -Ar-NH₂ donde Ar es tal como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo Ar-L-A donde Ar, L y A son tal como se han definido en la reivindicación 1.

24. Productos de fórmula general (III) siguiente :



en la que R'₄ representa R₄ o H, -COOH o -COO-alquilo(C1-C6) y R'₆ representa un átomo de halógeno, un grupo -Ar-NH₂ donde Ar es tal como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo Ar-L-A donde Ar, L y A son tal como se han definido en la reivindicación 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/001861

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00 C07D213/85

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/19828 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT; HIRST, GAVIN, C; RAFFERTY, PAUL; RITTER, KURT) 22 March 2001 (2001-03-22) Composés génériques de formule 95	1-24
A	WO 2004/096130 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; WU, ZHICAI) 11 November 2004 (2004-11-11) the whole document	1-24
X	WO 03/008405 A (OREAL [FR]; FESSMANN THILO [FR]; TERRANOVA ERIC [FR]) 30 January 2003 (2003-01-30) 2-(3-amino-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2H-pyrazole-3,4-diamine page 5	23
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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 doubts 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.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 December 2006

Date of mailing of the international search report

15/01/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gregoire, Ariane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/001861

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SENNITSKAYA, L. V. ET AL: "IR-spectroscopic study of the structure of indazoles, pyrazolo[3,4-b]pyridines, and pyrazolo[3,4-b]pyrazine" KHIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII , (5), 662-7 CODEN: KGSSAQ; ISSN: 0132-6244, 1977, XP001248556 6-chloro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine et son sel HCl.	23
X	HOLLAND, GERALD F. ET AL: "Heterocyclic tetrazoles, a new class of lipolysis inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 10(2), 149-54 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1967, XP002186552 3-cyano-2,6-dichloro-4-trifluoromethylpyridine page 153, intermédiaire, col de gauche.	24
X	SARKAR, TARUN K. ET AL: "A Pummerer-based generation and trapping of furo[3,4-c]pyridines: an approach to nitrogen containing heterocyclic analogues of 1-arylnaphthalene lignans" TETRAHEDRON LETTERS , 43(7), 1341-1344 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 2002, XP004333918 compound 8	24
X	GB 1 302 287 A (ROY DENNIS BOWDEN) 4 January 1973 (1973-01-04) claim 3	24
X	DD 154 538 A1 (SCHROETTER EBERHARD; SCHICK HANS; NIEDRICH HARTMUT; OEHME PETER; PIESC) 31 March 1982 (1982-03-31) example 14	24
X	WO 2005/063768 A (SK CHEMICALS CO LTD [KR]; KIM HYUNG OOK [KR]; LEE NAM KYU [KR]; KIM JO) 14 July 2005 (2005-07-14) example 2	24
X	DE 25 38 950 A1 (BASF AG) 3 March 1977 (1977-03-03) examples 2-4	24
X	WO 03/027095 A (BAYER AG [US]; SCOTT WILLIAM J [US]; JOHNSON JEFFREY [US]; FU WENLANG) 3 April 2003 (2003-04-03) pages 29-30	24
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/001861

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 04 117362 A (IDEMITSU KOSAN CO; NAT FEDERATION AGRIC COOP ASS) 17 April 1992 (1992-04-17) 2,6-dichloro-4-(4,6,6-trimethylheptyl)-3-p yridinecarbonitrile	24
X	DE 27 01 610 A1 (BASF AG) 20 July 1978 (1978-07-20) example 7	24
X	REIMANN ET AL: "CONFORMATIONALLY RESTRICTED PETHIDINE ANALOGS. PART 6. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL EXAMINATION OF TRANS-OCTAHYDROBENZO[<i>a</i>]ISOQUINOLINE" SCIENTIA PHARMACEUTICA, OESTERREICHISCHE APOTHEKER VERLAGSGESELLSCHAFT,, AT, vol. 64, no. 3-4, 1996, pages 637-646, XP009076539 ISSN: 0036-8709 page 638; compound 5	24
P, X	SZCZEPANKIEWICZ, BRUCE G. ET AL: "Aminopyridine-Based c-Jun N-Terminal Kinase Inhibitors with Cellular Activity and Minimal Cross-Kinase Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 49(12), 3563-3580 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2006, XP002412969 2,6-dichloro-4-ethoxynicotinonitrile page 3577	24
P, X	WO 2005/073232 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; BARKER MICHAEL DAVID [GB]; HAMBLIN JULIE) 11 August 2005 (2005-08-11) intermédiaire 27, exemples 6 et 41 à 57.	24
P, X	WO 2006/003276 A (AVENTIS PHARMA S.A; HALLEY, FRANCK; TABART, MICHEL; BOUCHARD, HERVE; S) 12 January 2006 (2006-01-12) the whole document	1-24
E	WO 2006/118231 A (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]; MORIOKA MASAHIKO [JP]; IKEGAMI HIROSHI [J] 9 November 2006 (2006-11-09) 5 intermédiaires par exemple celui utilisé pour préparer le composé 23.	24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/001861

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0119828	A	22-03-2001	AR 029766 A1	16-07-2003
			AU 7491400 A	17-04-2001
			BG 106585 A	31-03-2003
			BR 0014075 A	16-07-2002
			CA 2385769 A1	22-03-2001
			CN 1390220 A	08-01-2003
			CZ 20020934 A3	17-07-2002
			EP 1268481 A2	02-01-2003
			HU 0303363 A2	28-07-2004
			JP 2003509427 T	11-03-2003
			MX PA02002938 A	06-12-2004
			NO 20021329 A	21-05-2002
			NZ 517759 A	30-04-2004
			PL 354241 A1	29-12-2003
			SK 3792002 A3	11-09-2003
			TR 200201506 T2	21-10-2002
			ZA 200202122 A	17-06-2003
WO 2004096130	A	11-11-2004	AU 2004233827 A1	11-11-2004
			CA 2522430 A1	11-11-2004
			CN 1809351 A	26-07-2006
			EP 1620095 A2	01-02-2006
			JP 2006524254 T	26-10-2006
WO 03008405	A	30-01-2003	EP 1412348 A1	28-04-2004
			FR 2827603 A1	24-01-2003
			US 2004255397 A1	23-12-2004
GB 1302287	A	04-01-1973	AU 455296 B2	21-11-1974
			AU 3144871 A	25-01-1973
			CA 974998 A1	23-09-1975
DD 154538	A1	31-03-1982	NONE	
WO 2005063768	A	14-07-2005	NONE	
DE 2538950	A1	03-03-1977	NONE	
WO 03027095	A	03-04-2003	AU 2002340010 A1	07-04-2003
			AU 2002362603 A1	07-04-2003
			CA 2461360 A1	03-04-2003
			CA 2461363 A1	03-04-2003
			EP 1432698 A2	30-06-2004
			EP 1432706 A2	30-06-2004
			JP 2005532983 T	04-11-2005
			JP 2005528325 T	22-09-2005
			WO 03027094 A2	03-04-2003
			WO 03027085 A2	03-04-2003
			WO 03027107 A1	03-04-2003
			WO 03027100 A1	03-04-2003
			WO 03027101 A1	03-04-2003
			WO 03027105 A1	03-04-2003
			WO 03027096 A1	03-04-2003
JP 4117362	A	17-04-1992	NONE	
DE 2701610	A1	20-07-1978	GB 1594384 A	30-07-1981
			JP 53090487 A	09-08-1978

131

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

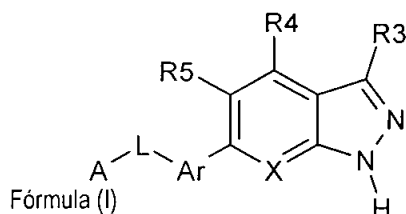
PCT/FR2006/001861

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005073232 A	11-08-2005	EP 1709046 A1	11-10-2006
WO 2006003276 A	12-01-2006	AR 049389 A1	26-07-2006
		FR 2871158 A1	09-12-2005
WO 2006118231 A	09-11-2006	NONE	

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 0508316 04/08/2005 FR	(51) Int Cl: C07D 471/004 (71) Solicitante(s) AVENTIS PHARMA S.A. (72) Inventor(es) KRISTEN BJERGARDE Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04/03/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01/08/2006 No. de solicitud PCT/FR2006/001861	(87) Publicación internacional Fecha: 15/02/2007 N° publicación: WO 2007/017577 A1
(54) Título: 7-AZA-INDAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCEDIMIENTO DE FABRICACION Y UTILIZACION	

Reivindicación(es):

1. Un producto de la siguiente fórmula general (I):



en la que:

- 1) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclilo sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido ;

- 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, NH-CO, CO-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 y NH-CO-CH₂-CO-NH;

- 3) X es N o NO ;

- 4) R³ se selecciona del grupo constituido por H y NHMR³, en el que M se selecciona del grupo constituido por : enlace, CO, CO-NH, CS, CS-NH, SO₂; y en el cual R³ se selecciona del grupo constituido por H, alquilo, alquileno, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileno sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido y heterociclilo sustituido;

- 5) R⁴ se selecciona del grupo constituido por: H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, OR''⁴, N(R''⁵)(R''⁶). CON(R''⁵)(R''⁶), en el que R''⁴ se elige entre H, fenilo, fenilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido y en el que R''⁵ y R''⁶ se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo(C1-C6), alquilo sustituido (C1-C6), alquil(C1-C6)-heterociclilo, alquil(C1-C6)-heterociclilo sustituido, alquil(C1-C6)-heteroarilo, alquil(C1-C6)-

heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R⁵ y R⁶ están unidos entre ellos para formar un ciclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegido entre O, S y N, opcionalmente sustituido;

- 6) R5 se selecciona del grupo constituido por: H, halógeno, R², CN, O(R²), OC(O)(R²), OC(O)N(R²)(R³), OS(O₂)(R²), N(R²)(R³), N=C(R²)(R³), N(R²)C(O)(R³), N(R²)C(O)O(R³), N(R⁴)C(O)N(R²)(R³), N(R⁴)C(S)N(R²)(R³), N(R²)S(O₂)(R³), C(O)(R²), C(O)O(R²), C(O)N(R²)(R³), C=N(R³)(R²), C=N(OR³)(R²), S(R²), S(O)(R²), S(O₂)(R²), S(O₂)O(R²) y S(O₂)N(R²)(R³); en el que cada R², R³ y R⁴ se selecciona de manera independiente del grupo constituido por H, alquilo, alquileno, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileno sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido y heterociclilo sustituido; y R² y R³ pueden estar unidos entre ellos para formar un ciclo que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N.

Con la condición de que cuando X es N, R3 es NH₂, Ar y A son fenilo no sustituido, L es NHCO unido en para a Ar, y R5 es H, entonces R4 no se elige entre: fenilo, *o*-clorofenilo, cinnamilo, α -furfurilo, *o*-hidroxifenilo, *p*-hidroximetoxifenilo, *p*-metiltiofenilo, *p*-metoxifenilo, *o*-nitrofenilo, *m*-fenoxifenilo y con la condición de que cuando X es N, R5 es H,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-010488- -00000-0000

Fecha: 2008-02-04 17:06:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATIENTEIIII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,079
FECHA : ENERO 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808479	21/01/2008	39,545,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
		13 NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	253,000.00
		TOTAL :	\$ 253,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 12457- 841-029-C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-010488- -00000-0000

Fecha: 2008-02-04 17:06:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,078
FECHA : ENERO 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808479	21/01/2008	39,545,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
		13 NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	253,000.00
		TOTAL :	\$ 253,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

86 12457-891-029-0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-010488- -00000-0000

Fecha: 2008-02-04 17:06:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

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 []

Edmar Navarro
Firma Responsable

Fecha 04-02-08

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

127

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA S.A.

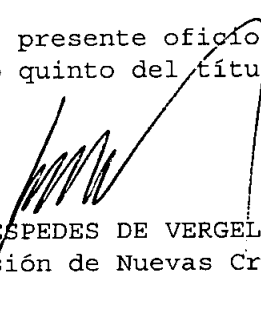
REFERENCIA	Radicación No.	8 10488
	Solicitud internacional	PCT/FR2006/001861
	Fecha inicio fase nacional	04/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3129

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 Unica 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 29 FEB. 2008
adpall