(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
16 octobre 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/084956 A1

(51) Classification internationale des brevets[7] :
C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 35/00, 9/00, 29/00 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/01030

(22) Date de dépôt international : 2 avril 2003 (02.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/04220 4 avril 2002 (04.04.2002) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **SANOFI-SYNTHELABO** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BADORC, Alain** [FR/FR]; 1, rue Lacanal, F-31120 Roquettes (FR). **BONO, Françoise** [FR/FR]; 21, rue Philadelphe de Gerde, F-31300 Toulouse (FR). **BORDES, Marie-Françoise** [FR/FR]; 367, impasse d'Enroux, F-31860 Labarthe sur Leze (FR). **GUILLO, Nathalie** [FR/FR]; 66, quai de Tounis, F-31000 Toulouse (FR). **HERBERT, Jean-Marc** [FR/FR]; 10, rue de l'Amandier, F-31170 Tournefeuille (FR).

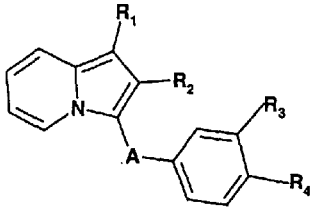
(74) Mandataire : **TSITINI-SOULEAU, Maria**; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés *(national)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,

[Suite sur la page suivante]

(54) **Title:** NOVEL 1,2,3-SUBSTITUTED INDOLIZINE DERIVATIVES, INHIBITORS OF FGFS, METHOD FOR MAKING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) **Titre :** NOUVEAUX DERIVES D'INDOLIZINE 1,2,3 SUBSTITUEE, INHIBITEURS DES FGFs, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT



(I)

(57) **Abstract:** The invention concerns derivatives of formula (I), wherein R_1 represents -OH, (C_1-C_5) alkoxy, carboxyl, (C_2-C_6) alkoxycarbonyl, -NR_5R_6, -NH-SO_2-Alk, -NH-SO_2-Ph, -NH-CO-Ph, -N(Alk)-CO-Ph, -NH-CO-NH-Ph, -NH-CO-Alk, -NH-CO_2-alk,-O-$(CH_2)_n$-cAlk, -O-Alk-$COOR_7$,-O-Alk-O-R_8,-O-Alk-OH, -O-Alk-C(NH_2):NOH, -O-Alk-NR_5R_6, -O-Alk-CN, -O-$(CH_2)_n$-Ph, -O-Alk-CO-NR_5R_6, -CO-NH-$(CH_2)_m$-$COOR_7$, -CO-NH-Alk; R2 represents H, (C_1-C_5) alkyl, (C_1-C_5) alkyl halide, (C_3-C_6) cycloalkyl or phenyl optionally substituted; A represents -CO-, -SO- or -SO_2-; R_3 and R_4 identical or different represent each H, (C_1-C_5) alcoxyl, amino, carboxy, (C_2-C_6) alkoxycarbonyl, -OH, nitro, hydroxyamino, -Alk-$COOR_7$, -NR_5R_6, -NH-Alk-$COOR_7$, -NH-COO-Alk, -N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}, -N(R_{11})-SO_2-Alk,-N(R_{11})-Alk-NR_5R_6, -N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}, -N(R_{11})-CO-Alk, -N(R_{11})-CO-CF_3, -NH-Alk-HetN, -O-Alk-NR_9R_{10}, -O-Alk-CO-NR_5R_6, -O-Alk-HetN, or R_3 and R_4 form together an unsaturated heterocycle of 5 to 6 members, optionally in the form of one of their pharmaceutically acceptable salts.

(57) **Abrégé :** La présente invention concerne des dérivés de formule I : dans laquelle R_1 représente -OH, alcoxy(C_1-C_5, carboxyl, alcoxycarbonyle (C_2-C_6), -NR_5R_6, -NH-SO_2-Alk, -NH-SO_2-Ph, -NH-CO-Ph, -N(Alk)-CO-Ph, -NH-CO-NH-Ph, -NH-CO-Alk, -NH-CO_2-alk,-O-$(CH_2)_n$-cAlk, -O-Alk-$COOR_7$,-O-Alk-O-R_8,-O-Alk-OH, -O-Alk-C(NH_2) :NOH, -O-Alk-NR_5R_6, -O-Alk-CN, -O-$(CH_2)_n$-Ph, -O-Alk-CO-NR_5R_6, -CO-NH-$(CH_2)_m$-$COOR_7$, -CO-NH-Alk, R2 représente H, alkyle (C_1-C_5), halogenure d'alkyle (C_1-C_5), cycloalkyle (C_3-C_6) ou phényle éventuellement substitué, A représente -CO-, -SO- ou -SO_2-, R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun H, alcoxyl (C_1-C_5), amino, carboxyl, alcoxycarbonyle (C_2-C_6), -OH, nitro, hydroxyamino, -Alk-$COOR_7$, -NR_5R_6, -NH-Alk-$COOR_7$, -NH-COO-Alk, -N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}, -N(R_{11})-SO_2-Alk,-N(R_{11})-Alk-NR_5R_6, -N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}, -N(R_{11})-CO-Alk, -N(R_{11})-CO-CF_3, -NH-Alk-HetN, -O-Alk-NR_9R_{10}, -O-Alk-CO-NR_5R_6, -O-Alk-HetN, ou R_3 etR_4 forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiques acceptables.

WO 03/084956 A1

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

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

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

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