

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 33244 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/14; A61K 31/4439**

(43) Date de publication :
02.05.2012

(21) N° Dépôt :
34312

(22) Date de Dépôt :
01.11.2011

(30) Données de Priorité :
07.05.2009 US 61/176,290 ; 04.02.2010 US 61/301,416

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/US2010/033487 04.05.2010

(71) Demandeur(s) :
ELI LILLY AND COMPANY, Lilly Corporate Center Indianapolis Indiana 46285 (US)

(72) Inventeur(s) :
CHEN, Daohong ; LI, Hong-Yu ; ZHAO, Genshi

(74) Mandataire :
H&H CONSULTING LAW FIRM

(54) Titre : **COMPOSES DE VINYLINDAZOLYLE**

(57) Abrégé : La présente invention porte sur des composés vinyl indazolylés utiles dans le traitement du cancer.

ABREGE

La présente invention procure des composés de vinylindazole utiles dans le traitement du cancer.

02 MAR 2012

COMPOSES DE VINYLINDAZOLYLE

Le facteur de croissance des fibroblastes (FGF) est reconnu comme étant un médiateur important d'un grand nombre de processus physiologiques tels que la morphogenèse au cours du développement et l'angiogenèse. La famille des récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) est constituée par quatre membres (FGFR1-FGFR4) qui représentent des glycoprotéines composées de domaines extracellulaires homologues des domaines d'immunoglobulines (Ig), d'une région transmembranaire hydrophobe et d'une partie cytoplasmique contenant un domaine de tyrosine kinase. La liaison du FGF donne lieu à une dimérisation du FGFR, suivie d'une autophosphorylation du récepteur et d'une activation des voies de signalisation en aval. L'activation du récepteur est suffisante pour le recrutement et l'activation de partenaires de signalisation spécifiques en aval qui participent à la régulation de divers processus tels que la croissance cellulaire, le métabolisme cellulaire et la survie des cellules. Ainsi, la voie de signalisation FGF/FGFR a des effets pléiotropiques sur bon nombre de processus biologiques qui sont critiques pour la prolifération, la migration, l'invasion des cellules tumorales et pour l'angiogenèse.

Les vinylindazoles sont connus dans la technique pour le traitement du cancer. Voir par exemple les documents WO 02/10137 et WO 20003/101968. Des inhibiteurs du FGFR sont également connus dans la technique. Voir par exemple le document WO 2002/022598.

La présente invention procure de nouveaux composés de vinylindazolyle dont on pense qu'ils possèdent une utilisation clinique pour le traitement de troubles prolifératifs tels que le cancer et en particulier pour le traitement de troubles médiés par une dysrégulation du FGF et/ou du FGFR.

En outre, certains composés de la présente invention possèdent une puissance supérieure sur le FGFR1 et sur le FGFR3 par rapport à certains inhibiteurs du FGFR connus dans la technique antérieure.

La présente invention procure un composé, à savoir le (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyle-1H-pyrazol-1-yl)éthanol ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 La présente invention procure également un composé, à savoir le (R)-
(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyle-1H-
pyrazol-1-yl)éthanol ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention procure un procédé de traitement du cancer, le cancer étant choisi parmi le groupe constitué par le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules (NSCL), le cancer de la vessie, le cancer
10 gastrique, le cancer pancréatique, le cancer de la prostate, le cancer du côlon, le myélome multiple, le cancer du foie, le mélanome, le cancer de la tête et du cou, le cancer thyroïdien, le cancer des cellules rénales, le glioblastome et le cancer des testicules, dans un mammifère, comprenant l'administration à un mammifère ayant besoin d'un tel traitement, une quantité efficace d'un composé
15 ou d'un sel de la présente invention.

La présente invention procure également des compositions pharmaceutiques comprenant un composé ou un sel de la présente invention en combinaison avec un ou plusieurs supports, diluants ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Dans une forme de réalisation particulière, la
20 composition comprend en outre un ou plusieurs autres agents thérapeutiques.

La présente invention procure également un composé ou un sel de la présente invention à utiliser en thérapie. En outre, la présente invention procure l'utilisation d'un composé ou d'un sel de la présente invention dans la
25 préparation d'un médicament destiné à traiter un cancer. En particulier, les cancers sont choisis parmi le groupe constitué par le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de la vessie, le cancer gastrique, le cancer pancréatique, le cancer de la prostate, le cancer du côlon, le myélome multiple AML, le cancer du foie, le mélanome, le cancer de la tête et du cou, le cancer thyroïdien, le cancer des cellules rénales, le glioblastome et le cancer des testicules. Plus
30 particulièrement, les cancers sont choisis parmi le groupe constitué par le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la vessie, le cancer gastrique, le cancer pancréatique, le cancer de la prostate, le

cancer du côlon, le myélome multiple, le cancer du foie, le mélanome, le cancer de la tête et du cou, le cancer thyroïdien, le cancer des cellules rénales, le glioblastome et le cancer des testicules. De manière plus particulière encore, le cancer est un cancer du poumon non à petites cellules. De manière de loin particulière, le cancer est un cancer gastrique. De manière tout à fait particulière, le cancer est le myélome multiple. En outre, l'invention procure une composition pharmaceutique destinée à traiter un cancer choisi parmi le groupe constitué par le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la vessie, le cancer gastrique, le cancer pancréatique, le cancer de la prostate, le cancer du côlon, le myélome multiple, le cancer du foie, le mélanome, le cancer de la tête et du cou, le cancer thyroïdien, le cancer des cellules rénales, le glioblastome et le cancer des testicules, comprenant un composé ou un sel de la présente invention à titre d'ingrédient actif.

L'homme de métier comprendra que l'on peut préparer le (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyle-1H-pyrazol-1-yl)-éthanol racémique essentiellement comme décrit pour le le (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyle-1H-pyrazol-1-yl)éthanol partant du 1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthanol racémique à la place du (S)-1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthanol. En outre, l'homme de métier comprendra que le (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyle-1H-pyrazol-1-yl)éthanol contient un centre chiral. Il est préférable de faire en sorte que le (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyle-1H-pyrazol-1-yl)éthanol existe sous la forme d'un énantiomère unique. On peut préparer l'énantiomère unique en commençant avec des réactifs chiraux ou bien via des techniques de synthèse stéréosélective ou stéréospécifique. En variante, on peut isoler l'énantiomère unique à partir de mélanges via des techniques standard de cristallisation de chromatographie chirale.

L'homme de métier spécialisé dans la technique comprendra que tous les composés de la présente invention sont capables de former des sels. Les composés de la présente invention sont des amines et par conséquent réagissent avec n'importe quel acide inorganique et organique pour former des

sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables. De tels sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables ainsi que la méthodologie commune pour les préparer sont bien connus dans la technique. Voir par exemple Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008); S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, janvier 1977.

Les composés de la présente invention peuvent être préparés comme illustré dans les préparations et dans les exemples ci-dessous. La dénomination des préparations et des exemples qui suivent se base sur la caractéristique de dénomination « Struct-Name » que l'on trouve dans ChemDraw® Ultra 10.0.

Préparation 1

1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthanol

Dans un ballon à fond rond de 12 L à trois tubulures, on ajoute du tétrahydrofurane (THF, 3 L) et de la diisopropylamine (DIPA, 315 mL, 2,24 mol) et on refroidit jusqu'à -78 °C. On ajoute lentement du n-butyllithium (1,6 M dans de l'hexane, 1400 mL, 2,24 mol). Au terme de l'addition et après avoir réglé la température à -78 °C, on ajoute lentement une solution de 3,5-dichloropyridine (296,7 g, 2,00 mol) qui forme immédiatement une solution de couleur jaune qui se transforme en une suspension de couleur rouille. Au terme de l'addition et après avoir réglé la température à -78 °C, on ajoute lentement de l'acétaldéhyde (230 mL, 4,05 mol) dans du THF (600 mL). On poursuit l'agitation à -78 °C. Après 3 heures, on retire le bain de neige carbonique et on commence à désactiver la réaction par l'addition goutte à goutte de chlorure d'ammonium aqueux saturé (1 L). On laisse le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante (RT) pendant une nuit, tout en agitant. On dilue le mélange avec de l'éther méthyl-tert-butylque (MTBE, 2 L), avec du chlorure d'ammonium aqueux saturé (1 L) et avec de l'eau (2 L). On partage et on lave les produits organiques avec du chlorure de sodium aqueux saturé (saumure). On extrait la phase aqueuse dans du MTBE (1,5 L). On combine les couches organiques, on les sèche sur du sulfate de sodium, on les

filtre et on les concentre *sous vide*. On purifie le résidu par chromatographie sur du gel de silice [acétate d'éthyle (EA) à 25 % dans de l'hexane] pour obtenir le composé sous rubrique sous la forme d'une huile de couleur rouge. Rendement : 352 g (correspondant à un rendement de 90 % de la théorie). MS (ES) m/z 192 $[M+1]^+$.

Préparation 2

(S)-1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthanol

On sépare le mélange de stéréo-isomères que l'on obtient dans la réaction indiquée ci-dessus sur une colonne CHIRALPAK® AD-H en éluant avec de l'heptane à 90 %/éthanol à 10 %. Le pic 2 représente l'énantiomère désiré. Pour établir la configuration absolue, on dissout un échantillon du produit dans du $CDCl_3$ (concentration finale : 100 mg/mL). On obtient le dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD) et le spectre infrarouge (IR) avec une résolution de 4 cm^{-1} en utilisant un spectromètre ChiralIR FT VCD (BioTools Inc ®) avec une cellule IR équipée de fenêtres BaF_2 et une longueur de chemin de 100 mm. On récolte les valeurs VCD et IR pendant 6 heures avec 150 μL de l'échantillon. On présente les données en l'absence de lissage ou de traitement supplémentaire des données. On obtient les fréquences vibrationnelles et les intensités d'absorption et la valeur VCD en optimisant le conformère manifestant la plus faible énergie via une équation gaussienne au niveau B3PW91/6-31G** sur un agrégat Linux, et on simule les spectres correspondants en utilisant un dichroïsme circulaire vibrationnel de 6 cm^{-1} possédant une bande passante de Lorentz. L'analyse que l'on met en œuvre ci-dessus indique que le produit est un isomère S. Rendement : 84,37 g (correspondant à un rendement de 27 % de la théorie). MS (ES) m/z 192 $[M+1]^+$.

Préparation 3

Méthanesulfonate de (S)-1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthyle

On dissout du (S)-1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthanol (5,02 g, 26,14 mmol) dans du dichlorométhane (DCM, 100 mL) et on refroidit le ballon dans un

bain de glace. On ajoute de la triéthylamine (TEA, 3,5 mL, 25,11 mmol), avant d'ajouter goutte à goutte du chlorure de méthanesulfonyle (2,2 mL, 28,42 mmol). On élimine le bain de glace et on laisse le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante. Après 4 heures, on met un terme à la réaction avec de l'eau (100 mL) et on sépare les couches. On extrait la couche aqueuse dans du DCM (50 mL), et ensuite dans de l'alcool isopropylique à 20 % (IPA)/chloroforme (50 mL). On combine les extraits organiques, on les sèche sur du sulfate de sodium anhydre, on les filtre et on les concentre sous vide. Rendement : 7,15 g, (correspondant à un rendement de 100 % de la théorie). MS (ES) m/z 270 $[M+1]^+$.

Préparation 4

4-iodo-1-(2-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)éthyl)-1 H-pyrazole

Dans un ballon de 1 L à trois tubulures équipé d'une barre d'agitation magnétique, d'une atmosphère d'azote et d'une sonde pour la température interne, on dissout du 2-(2-bromoéthoxy)tétrahydro-2H-pyrane (34 g, 156 mmol) dans de l'acétonitrile (ACN, 400 mL). On ajoute du 4-iodopyrazole (29,34 g, 149,74 mmol) et ensuite du carbonate de césium (73,4 g, 223,02 mmol). On agite le mélange à la température ambiante pendant 18 heures. On filtre le mélange réactionnel à travers de la CELITE®, on lave ensuite le gâteau de filtre avec de l'ACN et on concentre le filtrat pour obtenir une huile de couleur dorée. On utilise sans purification ultérieure. Rendement : 47,819 g, (correspondant à un rendement de 99 % de la théorie). MS (ES) m/z 323 $[M+1]^+$.

Préparation 5

5-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-1H-indazole

On charge un récipient réactionnel de 10 L avec du N,N-diméthylformamide (DMF, 2,50 L), du 5-hydroxyindazole (150,20 g, 1,12 mol) et du 1H-imidazole (114,35 g, 1,68 mol). On refroidit le mélange jusqu'à 0 °C et on ajoute du tert-butyldiméthylchlorosilane (253,16 g, 1,68 mol) pendant un laps de temps de 0,5 heure. On agite le mélange à 18 °C pendant 3 heures. On ajoute de l'eau (2,5 L) lentement au mélange réactionnel avec un bain de glace à 5 °C

afin de maintenir une température interne d'environ 20 °C. On transfère le mélange à un entonnoir de séparation et on extrait dans du EA (2 x 2,5 L). On combine les extraits et on lave avec de l'eau (3 x 2,5 L) et de la saumure. On sèche les solutions organiques sur du sulfate de sodium anhydre, on filtre et on évapore pour obtenir une huile de couleur rouge. On fait ensuite passer l'huile à travers un tampon de gel de silice et on élue avec un éluant (EA de 0 % à 30 % dans de l'hexane) afin d'obtenir le composé sous rubrique sous la forme d'une huile de couleur orange qui cristallise. Rendement : 300 g, (correspondant à un rendement de 100 % de la théorie). MS (ES) m/z 249 $[M+1]^+$.

10

Préparation 6

5-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-iodo-1H-indazole

On refroidit une solution du 5-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-1H-indazole (300,00 g, 1,21 mol) dans du DCM (4,00 L) jusqu'à 10 °C dans un récipient réactionnel de 10 L muni d'une enveloppe. À la solution résultante, on ajoute du N-iodosuccinimide (298,89 g, 1,33 mol) par portions pendant un laps de temps de 0,5 heure. On agite le mélange à la température ambiante pendant 3 heures pour obtenir une conversion complète comme indiqué par la chromatographie liquide-spectrométrie de masse (LC-MS) et par la chromatographie en couche mince (TLC). On refroidit le mélange jusqu'à 10 °C et on arrête la réaction avec de l'eau (2,5 L). On transfère le mélange à un entonnoir de séparation et on extrait la couche aqueuse dans du DCM (2,5 L). On lave les extraits organiques combinés avec une solution de thiosulfate de sodium, aqueuse à 10 % (5 L) et avec de la saumure. On sèche la solution organique sur du sulfate de magnésium, on filtre et on concentre sous vide pour obtenir le composé sous rubrique sous la forme d'un produit solide de couleur orange. Rendement : 388 g, (correspondant à un rendement de 90 % de la théorie). MS (ES) m/z 375 $[M+1]^+$.

20
25
30

Préparation 7

5-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-iodo-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazole

On refroidit une solution du 5-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-iodo-1H-indazole (387,00 g, 1,08 mol) dans du DCM (2,50 L) et du THF (1,00 L) jusqu'à 10 °C dans un récipient réactionnel de 10 L muni d'une enveloppe. Au mélange résultant, on ajoute de l'acide méthanesulfonique (14,0 mL, 216,02 mmol), et ensuite du 3,4-dihydro-2H-pyran (296 mL, 3,24 mol) pendant un laps de temps de 0,5 heure et on observe que la formation d'un léger exotherme. On agite le mélange à la température ambiante pendant 3 heures. On refroidit le mélange réactionnel jusqu'à 10 °C et on arrête la réaction avec du bicarbonate de sodium aqueux saturé (2 L). On dilue le mélange avec de l'eau (2 L) et on extrait la couche aqueuse dans du DCM (2 L). On lave les extraits organiques combinés avec de l'eau (2 L) et avec de la saumure. On sèche le mélange organique sur du sulfate de sodium anhydre, on filtre et on concentre *sous vide*. On élue le résidu à travers un tampon de gel de silice avec un éluant (EA de 0 à 10 %/hexane) pour obtenir le composé sous rubrique. Rendement : 150 g, (correspondant à un rendement de 31 % de la théorie). MS (ES) *m/z* 459 [M+1]⁺.

Préparation 8

(E)-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-(2-(1-(2-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)éthyl)-1H-pyrazol-4-yl)vinyl)-1H-indazol-5-ol

On soumet à un barbotage dans de l'azote, un mélange du 5-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-iodo-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazole (14 g, 30,54 mmol) dans du DMF (150 mL) dans un ballon à fond rond à trois tubulures d'une contenance de 500 mL équipé d'un agitateur magnétique, d'une sonde de température et d'un condenseur muni de septa pendant 10 minutes. À la solution résultante, on ajoute de la tributylamine (TBA, 6,7 g, 36,1 mmol) et du 4,4,5,5-tétraméthyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane (7,0 g, 43,18 mmol) et on poursuit le barbotage pendant 10 minutes. Au mélange résultant, on ajoute du chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II) (0,45 g, 0,63 mmol) et on poursuit le barbotage pendant 0,5 heure supplémentaire. On chauffe le mélange à une température de 95-100 °C pendant 18 heures. On refroidit le mélange réactionnel jusqu'à une température inférieure à 40 °C et on charge

avec du 4-iodo-1(2-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)éthyl)-1H-pyrazole (9,8 g, 30,42 mmol). Au mélange résultant, on ajoute de l'hydroxyde de baryum octahydraté (19,3 g, 60,3 mmol) et de l'eau (13 mL) et on poursuit le barbotage pendant 10 minutes. On ajoute un complexe de chlorure du 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène palladium(II)/DCM (1,3 g, 1,56 mmol) au mélange réactionnel et on poursuit le barbotage pendant 0,5 heure. On chauffe le mélange à 95 °C sous atmosphère d'azote pendant 3 heures. On dilue le mélange avec du EA et on le filtre à travers un tampon de Celite®. On lave le tampon avec de la saumure (400 mL) et on sépare les couches du filtrat. On lave la couche organique avec de la saumure et on extrait la couche aqueuse combinée dans du EA. On combine les solutions organiques et on les concentre pour obtenir une huile de couleur marron. On dissout l'huile dans du DCM (100 mL) et on ajoute la solution à un tampon de gel de silice. On élue le tampon avec un éluant (EA à 50 % dans de l'hexane et ensuite EA à 70 % dans de l'hexane) afin d'obtenir une huile de couleur marron clair. On triture avec du MTBE (100 mL) pour obtenir le composé sous rubrique sous la forme d'un produit solide. Rendement : 5 g, (correspondant à un rendement de 37 % de la théorie). MS (ES) m/z 439 [M+1]⁺.

20 Preparation 9

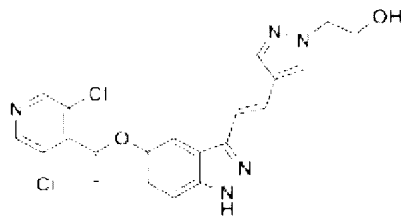
5-((R)-1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-((E)-2-(1-(2-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)éthyl)-1H-pyrazol-4-yl)vinyl)-1H-indazole

Dans un ballon à fond rond de 250 mL de type à trois tubulures, équipé d'une sonde de température interne, d'un condenseur à reflux, d'une atmosphère d'azote et d'une base d'agitation magnétique, on prépare une suspension de (E)-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-(2-(1-(2-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)éthyl)-1H-pyrazol-4-yl)vinyl)-1H-indazol-5-ol (10,0 g, 22,83 mmol) et de carbonate de césium (7,88 g, 23,94 mmol) dans du ACN (92 mL) et on chauffe jusqu'à 60 °C. A la suspension, on ajoute du méthanesulfonate de (S)-1(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthyle (7,03 g, 26,02 mmol) et on agite pendant une nuit. On refroidit le mélange réactionnel jusqu'à la température ambiante, on filtre et on lave les produits solides avec du ACN. On concentre le filtrat et on purifie le

résidu par chromatographie sur du gel de silice (à 2-4 % (2 M d'ammoniac dans du méthanol)/DCM). On combine les fractions du produit et on les concentre *sous vide* pour obtenir une mousse de couleur blanche. Rendement : 12,5 g, (correspondant à un rendement de 86 % de la théorie). MS (ES) m/z 612
5 [M+1]⁺.

Exemple 1

(R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-
1H-pyrazol-1-yl)éthanol



10

On charge un ballon à fond rond de 250 mL à trois tubulures, équipé d'un entonnoir d'addition, d'une entrée pour l'azote, d'une sonde de la température interne et d'un agitateur magnétique, avec du méthanol (57 mL) et on refroidit dans un bain de glace. À la solution résultante, on ajoute lentement du chlorure d'acétyle (20 mL, 281,03 mmol) à travers un entonnoir d'addition. À la solution,
15 on ajoute du 5-((R)-1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthoxy)-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-((E)-2-(1-(2-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)éthyl)-1H-pyrazol-4-yl)vinyl)-1H-indazole (7,1 g, 11,59 mmol) dissous dans du méthanol (40 mL) via un entonnoir d'addition. Au terme de l'addition, on retire le bain de glace, on
20 chauffe jusqu'à la température ambiante et on agite le mélange pendant 4 heures. On concentre le mélange réactionnel sous vide pour obtenir une mousse de couleur jaune. On dissout la mousse de couleur jaune dans du méthanol (10 mL) et on ajoute lentement à la solution à une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (120 mL). On agite le mélange à la
25 température ambiante pendant 30 minutes. On filtre le mélange, on lave le produit solide avec de l'eau (100 mL) et on sèche *sous vide*. On recrystallise le produit solide dans un mélange chauffé de EA/méthanol/hexane pour obtenir le composé sous rubrique sous la forme d'un produit solide de couleur blanche.

Rendement : 2,1 g, (correspondant à un rendement de 41 % de la théorie). MS (ES) m/z 444 $[M+1]^+$.

Une régulation aberrante de la voie FGF/FGFR est impliquée dans de nombreuses formes de malignités humaines. Les FGFR et les FGF sont souvent soumis à une surexpression dans de nombreux cancers et on peut souvent établir une corrélation entre leur expression un pronostic mal engagé. Les mutations d'activation dans le domaine de tyrosine kinase du FGFR se retrouvent dans plusieurs types de tumeurs y compris les tumeurs du sein, du cancer du poumon non à petites cellules NSCLC, de la vessie, de l'estomac, de la prostate, du côlon et du myélome multiple. On détecte également une amplification génomique du locus de FGFR chez bon nombre de patients souffrant du cancer du sein, du cancer gastrique et du myélome multiple. On trouve également une surexpression des FGFR et des FGF dans de nombreux types différents de tumeurs, y compris des tumeurs du cancer de la vessie, du myélome multiple, du cancer de la prostate et du cancer du poumon. D'autres cancers qui pourraient tirer profit de l'inhibiteur de la voie de la famille des FGFR englobent le myélome multiple (AML), le cancer du foie, le mélanome, le cancer de la tête et du cou, le cancer thyroïdien, le cancer pancréatique, le cancer des cellules rénales, un glioblastome et le cancer des testicules. En plus de leur rôle dans la formation et la progression d'une tumeur, les FGF et les FGFR représentent également des régulateurs clés de l'angiogenèse, en particulier lors de la croissance tumorale. L'axe FGF/FGFR joue également un rôle important dans l'augmentation d'autres cellules stromales tumorales telles que des fibroblastes qui sont associés à un cancer. Une régulation positive des FGF donne par conséquent lieu à une résistance à des thérapies anti-angiogènes ainsi qu'à d'autres chimiothérapies. Enfin, des inhibiteurs à petites molécules des FGFR ont manifesté des activités antitumorales dans plusieurs modèles de tumeurs précliniques et font l'objet d'exploration en phase clinique. Lorsqu'on les prend ensemble, les voies FGF/FGFR s'avèrent essentiels pour plusieurs processus cellulaires importants dans des cellules cancéreuses. Pour ces motifs, des thérapies ayant pour cible les voies de signalisation des FGFR

et/ou FGF sont susceptibles d'affecter à la fois des cellules tumorales de manière directe ainsi que l'angiogenèse tumorale.

Tous les composés donnés à titre d'exemple sont testés essentiellement comme décrit ci-dessous dans au moins un des dosages suivants : dosage enzymatique de FGFR1 (liaison sur filtre), dosage enzymatique de FGFR3 (liaison sur filtre), dosage, basé sur des cellules RT-112, de la phosphorylation de la protéine ERK (p-ERK) induite par FGF9 (en présence de BSA), la détection « AlphaScreen SureFire » de la phosphorylation de ERK (Thr202/Tyr204) dans des dosages basés sur des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC), dosage d'inhibition cible de FGFR in vivo et modèles de xénogreffes de cancer vésiculaire humain RT112 et d'autres cancers. Ces essais démontrent que les composés testés sont des inhibiteurs de la voie de la famille des FGFR et possèdent une activité anticancéreuse.

15 Dosage enzymatique de FGFR1 et FGFR3 (liaison sur filtre)

On incube la kinase FGFR1 ou FGFR3 (0,15 ng/μL de FGFR1 humaine ou 0,32 ng/μL de FGFR3 humaine) dans 50 μL d'un tampon contenant 10 mM de l'acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine-éthane-sulfonique (HEPES) pH 7,5, 8 mM de tris(hydroxyméthyl)aminométhane (Tris-HCl), pH 7,5, 5.0 mM de dithiothréitol (DTT), 10,0 μM d'adénosine triphosphate (ATP), 10 mM de MnCl₂, 150 mM de NaCl, TRITON® X-100 à 0,01 %, 0,5 μCi de 33P-ATP et 0.05 μg/μL de Poly(Glu-Tyr). On met en oeuvre la réaction dans un volume de 50 μL à la température pendant 30 minutes et on met ensuite un terme à la réaction par addition de 130 μL de H₃PO₄ à 10 %. On transfère le mélange réactionnel (120 μL) à une plaque de filtration en fibres de verre de 1,0 μm à 96 puits, on incube à la température ambiante pendant un laps de temps de 20 à 30 minutes et on lave ensuite à trois reprises sur un distributeur de microplaque TITERTEK® Zoom avec du H₃PO₄ à 0,5 %. On sèche les puits à l'air avant d'ajouter 40 μL de MicroScint™ 20 (Packard) et on procède ensuite à un comptage sur un compteur Wallac Micobeta. Pour l'inhibition du composé, on procure les composés sous la forme de quantités de 10 mM dans du diméthylsulfoxyde (DMSO). On soumet les composés à une dilution en série 1:3 dans du DMSO à

20 % pour obtenir une courbe de concentration-réponse à 10 points et on soumet à une dilution 1:5 (de 20 μ M à 0,001 μ M au final dans une concentration finale de DMSO de 4 %) dans la plaque de réaction avant d'ajouter le mélange réactionnel dans la plaque de filtration pour déterminer l'activité du composé. Les puits faisant office de témoin contiennent du DMSO à 4 % uniquement, tandis que la ligne de base est établie par des puits faisant office de témoin contenant 0,1 M d'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA). On calcule des valeurs d'inhibition en pourcentage pour chacune des 10 concentrations à partir des puits témoin sur chaque plaque et on analyse ensuite les données de concentration-réponse en 10 points via le logiciel ActivityBase (IDBS) en utilisant une équation logistique à 4 paramètres et on estime les valeurs absolues CI_{50} à partir de l'ajustage de la courbe résultant. Pour les dosages enzymatiques de FGFR1 et de FGFR3, on obtient des coefficients significatifs minimaux (MSR) pour les valeurs CI_{50} estimées s'élevant à 1,38 et à 1,47, respectivement. Les valeurs CI_{50} résultantes pour l'exemple 1 pour FGFR1 et pour FGFR3 dans ces dosages sont estimées comme s'élevant à 0,0077 et à 0,0064 μ M, respectivement. Ces données démontrent que les composés de la présente invention représentent des inhibiteurs enzymatiques puissants de FGFR1 et de FGFR3.

20

p-ERK induite par FGF9 avec BSA

On ensemence des cellules RT112 de carcinome humain de la vessie à une densité de 5.000 cellules par puits dans 100 μ L d'un milieu RPMI 1640 (Gibco 11875-085) auquel on a ajouté du sérum bovin foetal à 10 % (FBS, Gibco 10082-147) et 1 % d'une solution de pénicilline/streptomycine (Gibco 15140-122) dans des plaques de 96 puits CELLBIND® (Corning 3340) et on incube pendant une nuit à 37°C. Le lendemain matin, on retire le milieu de croissance et on le remplace par 100 μ L de milieu RPMI 1640 auquel on ajoute 20 mg/mL d'albumine de sérum bovin (BSA). Après 3 heures d'incubation à 37 °C, on ajoute à chaque puits 20 μ L de composés soumis à une dilution en série 1:3 dans un milieu RPMI 1640 avec 20 mg/mL de BSA dans du DMSO à 6 %. On obtient ainsi une courbe de dose-réponse en 10 points se situant dans la

30

plage de 10 à 0,005 μM dans 1 % de DMSO. On poursuit l'incubation pendant 1 heure à 37 °C. On stimule les cellules avec 50 μL d'une solution de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de FGF9 (R&D Systems 273-F9) dans un milieu RPMI exempt de sérum pour obtenir une concentration finale de 500 ng/mL de FGF9. On fixe les cellules par

5 addition de 30 μL d'une solution de formaldéhyde à 25 % dans une solution saline tamponnée au phosphate (PBS) (concentration finale du formaldéhyde = 3,7 %), et on incube pendant 30 minutes à la température ambiante. On lave les cellules à trois reprises avec du PBS, avant de procéder à l'addition de 100 μL de méthanol froid et on incube pendant 30 minutes à une température de

10 -20 °C. On élimine le méthanol et on traite les cellules avec du PBS contenant TRITON® X-100 à 0,1 % (PBST), on lave à trois reprises avec du PBS et on incube pendant 15 minutes à la température ambiante. On incube ensuite les cellules pendant une nuit à 4 °C tout en agitant modérément dans 50 μL d'une dilution 1:400 dilution de l'anticorps primaire p-p44/42 MAPK (Cell Signaling

15 9101S) dans du PBS auquel on ajoute 2 % de BSA, 0,01 % du cocktail inhibiteur de phosphatase 1 (Sigma P2850), 0,01 % du cocktail inhibiteur de phosphatase 2 (Sigma P5726) et 0,01 % du cocktail inhibiteur de protéase (Sigma P8340). Le lendemain matin, on lave les plaques à deux reprises avec PBST et à deux reprises avec PBS, avant d'incuber pendant 1 heure à la

20 température ambiante dans le noir dans 80 μL d'une dilution 1:1000 de l'anticorps secondaire IgG H+L de chèvre anti-lapin Alexa Fluor 488 (Invitrogen A11034) dans du PBS avec 1 % de BSA et 0,01 % du cocktail inhibiteur de phosphatase 1, 0,01 % du cocktail inhibiteur de phosphatase 2 et 0,01 % du cocktail inhibiteur de protéase. On lave les cellules à trois reprises avec du PBS

25 et on ajoute ensuite 100 μL d'une dilution 1:200 d'iodure de propidium (PI) (Molecular Probe P-3566) dans PBS et on incube ensuite dans le noir pendant 1 heure. On identifie les cellules p-ERK positives et le nombre total de cellules par puits avec le programme ACUMEN EXPLORERTM (TTP LabTech Ltd) en utilisant un filtre optique à 500-530 nM et à 575-640 nM pour Alexa 488 et PI,

30 respectivement. On convertit ensuite l'intensité moyenne totale pour les puits contenant pERK en utilisant les valeurs Alexa 488 en pourcentage d'inhibition via les valeurs obtenues à partir des témoins MIN (10 μM de composé témoin

positif dans DMSO) et MAX (DMSO seul) que l'on teste sur la même plaque. On analyse ensuite les valeurs de pourcentage d'inhibition et les données de concentration-réponse en 10 points en utilisant une équation sigmoïde dose-réponse à 4 paramètres et on estime les valeurs CI_{50} relatives à partir de la courbe résultante. Le dosage de p-ERK induit par FGF9 avec BSA possède un coefficient significatif minimal (MSR) pour les valeurs CI_{50} estimées s'élevant à 2,7. La valeur CI_{50} pour l'Exemple 1 dans ce dosage est estimée comme s'élevant à 0,0004 μ M. Ces données démontrent que certains composés de la présente invention sont des inhibiteurs puissants de la phosphorylation de ERK induite par FGF9 dans des cellules cancéreuses humaines.

Détection par « AlphaScreen SureFire » de la phosphorylation de ERK (Thr202/Tyr204) dans des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC)

On mesure l'effet des composés sur l'inhibition du récepteur 1 du FGF en surveillant la phosphorylation de la protéine ERK (pERK) en réponse à une stimulation du facteur de croissance fibroblastique basique (b-FGF) dans des cellules endothéliales ombilicales humaines (HUVEC). On mesure les taux de pERK obtenus en utilisant le système ALPHASCREEN® SUREFIRE® (TGR Biosciences, TGRES50K). Il s'agit d'un format de dosage homogène qui utilise la capture par immunodosage en sandwich de l'analyte phosphorylé, suivie d'une détection en utilisant des billes ALPHASCREEN® enduits de l'anticorps (Perkin Elmer) pour générer un signal amplifié.

On récupère des cellules HUVEC et on les maintient dans un milieu de croissance constituée par un milieu de base pour des cellules endothéliales (Clonetics, CC-3132) auquel on ajoute du FBS à 10 %, de l'extrait de cerveau bovin à 0,4 %, de l'hydrocortisone à 0,1 %, sulfate de gentamicine amphotéricine-B à 0,1 % et le facteur de croissance épidermique à 0,1 %, recombinaison humaine jusqu'au 7ème passage. Pour le dosage, on récolte les cellules via des procédés standard et ensuite on les compte. On étale les cellules (20.000/puits) dans 100 μ L du milieu de croissance dans des plaques

de 96 puits enduits de Poly-D-Lysine (BD, 354640). On incube les plaques pendant une nuit à 37 °C, avec du CO₂ à 5 %.

Au jour du dosage, on prive les cellules de sérum dans 100 µL de milieu EBM (milieu de base pour des cellules endothéliales) contenant du FBS à 1,5
5 % et 20 mg/mL de BSA pendant 3 heures à 37 °C, avec du CO₂ à 5 %, et on les traite ensuite avec 20 µM des composés qui ont été soumis à une dilution en série 1:3 dans le milieu de privation pendant 1 heure à 37 °C. On obtient ainsi une courbe de concentration-réponse à 10 points se situant dans la plage de 10 à 0,005 µM dans du DMSO à 1 %. Après traitement pendant 1 heure
10 avec le composé, on stimule les cellules avec 50 µL de b-FGF (Sigma, F0291, concentration finale du b-FGF = 50 ng/mL) à 37 °C pendant 15 minutes. Dans les puits contenant des cellules et 50 µL du stimulateur b-FGF, on obtient le signal MAX, et dans les cellules contenant 10 µM du composé témoin positif et 50 µL de stimulateur b-FGF, on obtient le signal MIN. On retire ensuite le milieu
15 et on ajoute par puits 50 µL du tampon de lyse 1x SUREFIRE® (composant sous forme de nécessaire TGR Biosciences SUREFIRE®) et on poursuit l'incubation à la température ambiante pendant 10 minutes tout en agitant modérément. Pour la détection de la p-ERK, on transfère 6 µL de lysat et 10 µL du mélange réactionnel (60 parties de tampon réactionnel/10 parties de tampon
20 d'activation/0,6 partie de chaque bille faisant office de donneur et faisant office d'accepteur, Perkin Elmer, 6760617R) à une plaque « proxi » de 384 puits (Perkin Elmer, 6006280). On scelle la plaque et on incube à la température ambiante pendant 2 heures tout en agitant légèrement. On lit sur un lecteur de
25 plaques EnVision de Perkin Elmer équipé d'un « TurboModule » en utilisant des réglages standard de l'ALPHASCREEN® (Ex_{680nm} et Em_{520-620nm}). On convertit les données d'émission en pourcentage d'inhibition que l'on détermine à partir des témoins MAX (DMSO seul) et MIN (10 µM du composé témoin positif dans
30 du DMSO) sur chaque plaque et on ajuste ensuite les données de concentration du composé en 10 points par rapport à une équation logistique à 4 paramètres en utilisant le programme ACTIVITYBASE® 4.0 et on estime la valeur CI₅₀. Le dosage par détection ALPHASCREEN® SUREFIRE® de la phosphorylation de ERK ((Thr202/Tyr204) possède un coefficient significatif

minimal (MSR) pour la valeur CI_{50} égal à 2,1. La valeur CI_{50} pour l'Exemple 1 dans ce dosage est estimée comme s'élevant à 0,0006 μ M. Ces données démontrent que certains composés de la présente invention sont des inhibiteurs puissants de la phosphorylation de ERK induite par b-FGF dans des cellules endothéliales ombilicales humaines.

Dosage d'inhibition cible de FGFR *in vivo*

On soumet des souris athymiques (CD1/nu/nu) à une acclimatation pendant une semaine avant le traitement. On rassemble les animaux 1 pour obtenir un groupe correspondant au témoin positif, un groupe correspondant au témoin négatif et un groupe correspondant au traitement avec le composé. On administre par gavage oral le composé (sous la forme d'une formulation dans de la gomme d'acacia à 10 %), le témoin positif (gomme d'acacia à 10 %) et de témoin négatif (gomme d'acacia à 10 %). Les doses du composé se situent dans la plage de 0,15 à 25 mg/kg. Après 2 heures, on traite le groupe correspondant au traitement avec le composé et le groupe témoin positif avec du b-FGF de souris fraîchement préparé (6 μ g/animal, Biosource PMG0033) dans une solution saline, en procédant à une administration par voie intraveineuse. On traite le groupe témoin négatif avec une solution saline administrée par voie intraveineuse. On sacrifie les souris 10 minutes après avoir administré la dose par voie intraveineuse. On récupère le coeur de l'animal et on l'homogénéise pendant 10 secondes dans 300 μ L d'un tampon de lyse refroidi à la glace (RIPA; Boston BioProduct BP-115) contenant les inhibiteurs soumis à une dilution 1:100 (cocktail inhibiteur de phosphatase I, Sigma P2850 ; cocktail inhibiteur de phosphatase II, Sigma P5726 et cocktail inhibiteur de protéase, Sigma P8340). On centrifuge les homogénéisats à 14.000 tours/minute pendant 15 minutes et on transfère le produit surnageant à une plaque de 96 puits. On détermine le taux protéique via un procédé de dosage protéique COOMASSIE PLUS™ (Pierce # 1856210). Les procédés de dosage respectent les recommandations fournies par le fabricant (voir la notice incluse dans le nécessaire de dosage).

On analyse les homogénéisats de tissu cardiaque en utilisant un ELISA de phospho-Erk MSD® (Meso Scale Discovery, numéro de catalogue N41CB-1) afin de déterminer le taux tissulaire de phospho-Erk. Les procédés ELISA respectent les recommandations fournies par le fabricant (voir la notice incluse
5 dans le nécessaire de dosage ; la seule modification étant que l'on ajoute du dodécylsulfate de sodium à 0,2 % au tampon de lyse). On utilise le témoin positif pour l'inhibition minimale de phospho-Erk (0 %) et on utilise le témoin négatif comme inhibition maximale de phospho-Erk (100 %). On calcule le pourcentage d'inhibition des groupes traités avec le composé par rapport aux
10 groupes d'inhibition maximale et minimale. On calcule la valeur TEC_{90} à partir d'une étude de dose-réponse et il s'agit de la concentration nécessaire pour obtenir une inhibition à 90 % au moment indiqué. Par exemple, le composé de l'Exemple 1 possède une valeur TEC_{90} estimée de 28 nM. Ces données démontrent que certains composés de la présente invention représentent des
15 inhibiteurs puissants de la phosphorylation de ERK induite par b-FGF *in vivo*.

Pour évaluer l'activité de ce composé vis-à-vis de Kdr, on soumet des souris athymiques femelles (CD1/nu/nu) à une acclimatation et on les traite comme décrit ci-dessus, avec cette exception qu'on utilise le VEGF pour induire une autophosphorylation de Kdr (VEGF (6 ug/animal, R & D Systems 493-MV/CF)). On récolte les tissus cardiaques et on les homogénéise comme décrit
20 ci-dessus. On analyse les homogénéisats résultant en utilisant un ELISA de phospho-Erk MSD® (Meso Scale Discovery, numéro de catalogue N41ZA-1) afin de déterminer le taux tissulaire de phospho-Kdr. Les procédés ELISA respectent les recommandations fournies par le fabricant (voir la notice incluse
25 dans le nécessaire de dosage ; la seule modification étant que l'on ajoute du dodécylsulfate de sodium à 0,2 % au tampon de lyse). On traite le groupe témoin positif avec VEGF (96 µg/animal) dans une solution saline que l'on administre par voie intraveineuse (à titre d'inhibition minimale de p-Kdr de 0 %). On traite le groupe témoin négatif avec une solution saline que l'on administre
30 par voie intraveineuse (à titre d'inhibition maximale de p-Kdr de 100 %). On calcule le pourcentage d'inhibition des groupes traités avec le composé par rapport aux groupes d'inhibition maximale et minimale. On calcule la valeur

TED₅₀ à partir d'une étude de dose-réponse et il s'agit de la concentration nécessaire pour obtenir une inhibition à 50 % au moment indiqué. Par exemple, le composé de l'Exemple 1 possède une valeur TED₅₀ estimée de 1,34 mg/kg. On calcule la valeur TEC₉₀ à partir d'une étude de dose-réponse et il s'agit de la concentration nécessaire pour obtenir une inhibition à 90 % au moment indiqué. Par exemple, le composé de l'Exemple 1 possède une valeur TEC₉₀ estimée de 252 nM. Ces données démontrent que certains composés de la présente invention représentent des inhibiteurs moins puissants de la phosphorylation de Kdr induite par VEGF *in vivo* par rapport à certains inhibiteurs de PGFR connus de la technique antérieure.

Modèles de tumeurs de xénogreffes

On soumet à une expansion en culture des cellules choisi parmi le groupe comprenant des cellules RT112 du cancer humain de la vessie (European Collection of Cell Cultures), des cellules OPM-2 de myélome multiple humain (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures), des cellules NCI-H460 du cancer des poumons humain non à petites cellules (NSCL) (American Type Culture Collection), des cellules BxPC3 du cancer humain du pancréas (American Type Culture Collection) et des cellules SNU-16 du cancer gastrique humain (American Type Culture Collection) conformément aux recommandations de la « KOREAN CELL LINE BANK » (KCLB), on les récolte et on les injecte par voie sous-cutanée dans le flanc arrière de souris athymiques. Lorsque les tumeurs sont établies (7-21 jours après l'implantation), on répartit les animaux au hasard et on les assemble pour obtenir un groupe témoin et un groupe test. On prépare le groupe test dans un véhicule approprié (c'est-à-dire dans une formulation contenant de la gomme d'acacia à 10 %), et on administre le composé test et le témoin contenant uniquement le véhicule, par gavage oral. On détermine la réponse tumorale en mesurant le volume de la tumeur à raison de 2 fois par semaine au cours du traitement et on apporte le résultat sous la forme d'un pourcentage d'inhibition du volume de la tumeur par rapport au groupe témoin auquel on administre uniquement un véhicule. Le composé de l'Exemple 1 manifeste une activité antitumorale qui dépend de la

dose dans plusieurs modèles de tumeurs de xénogreffes. Par exemple, dans le modèle de tumeur de la vessie (RT-112), lorsqu'on administre une dose de 3 mg/kg (QD pendant 21 jours), on obtient une inhibition qui s'élève à 41,3 % et lorsqu'on administre une dose de 3 mg/kg (BID pendant 21 jours), on obtient une inhibition qui s'élève à 85,9 %. Dans le modèle de tumeur gastrique (SNU-16), lorsqu'on administre une dose de 3 mg/kg (QD pendant 17 jours), on obtient une inhibition qui s'élève à 62 % et lorsqu'on administre une dose de 3 mg/kg (BID pendant 17 jours), on obtient une inhibition qui s'élève à 83 %. Dans le modèle de tumeur de myélome multiple (OPM-2), lorsqu'on administre une dose de 3 mg/kg (QD pendant 21 jours), on obtient une inhibition qui s'élève à 68 % et lorsqu'on administre une dose de 3 mg/kg (BID pendant 21 jours), on obtient une inhibition qui s'élève à 84 %. Dans le modèle de tumeur NSCLC (NCI-H460), lorsqu'on administre une dose de 3 mg/kg (QD pendant 17 jours), on obtient une inhibition qui s'élève à 46 % et lorsqu'on administre une dose de 3 mg/kg (BID pendant 17 jours), on obtient une inhibition qui s'élève à 69 %. Dans le modèle de tumeur pancréatique (BxPC-3), lorsqu'on administre une dose de 3 mg/kg (QD pendant 21 jours), on obtient une inhibition qui s'élève à 1 % et lorsqu'on administre une dose de 3 mg/kg (BID pendant 21 jours), on obtient une inhibition qui s'élève à 55 %. Ces données démontrent que certains composés de la présente invention représentent des inhibiteurs de la croissance tumorale humaine de xénogreffes dans plusieurs modèles animaux.

Les composés de la présente invention sont de préférence formulés sous la forme de compositions pharmaceutiques qui sont administrées par diverses voies d'administration. De manière de loin préférée, lesdites compositions sont destinées à une administration par voie orale ou par voie intraveineuse. De telles compositions pharmaceutiques ainsi que les procédés pour les préparer sont bien connus dans la technique. Voir par exemple, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (D. Troy, et al., eds., 214 ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Les composés de la présente invention sont généralement efficaces dans une large plage posologique. Par exemple, des posologies quotidiennes

rentrent normalement dans la plage d'environ 0,5 à environ 100 mg/kg de poids du corps. Dans certains cas, des doses qui se situent en dessous de la limite inférieure de la plage susmentionnée peuvent s'avérer plus adéquates, alors que dans d'autres cas des doses encore plus importantes peuvent être
5 utilisées, sans donner lieu à des effets secondaires néfastes et par conséquent la plage posologique indiquée ci-dessus n'est pas destinée à limiter le cadre de l'invention en aucune manière. On comprendra que la quantité du composé réellement administré sera déterminée par un médecin à la lumière des
10 circonstances pertinentes, y compris l'affection qui doit être traitée, la voie d'administration qui a été choisie, le composé ou les composés réellement administrés, l'âge, le poids et la réponse du patient individuel, ainsi que la gravité des symptômes du patient.

REVENDICATIONS

1. Composé, à savoir le (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyle-1H-pyrazol-1-yl)éthanol ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
2. Composé, à savoir le (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)éthoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyle-1H-pyrazol-1-yl)éthanol ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
3. Composition pharmaceutique comprenant un composé ou un sel selon la revendication 1 ou 2, en combinaison avec un support, un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.
4. Composé ou sel selon la revendication 1 ou 2, à utiliser en thérapie.
5. Composé ou sel selon la revendication 1 ou 2, à utiliser dans le traitement du cancer.
6. Composé selon la revendication 5, dans lequel le cancer est le cancer du poumon non à petites cellules.
7. Composé selon la revendication 5, dans lequel le cancer est le cancer gastrique.
8. Composé selon la revendication 5, dans lequel le cancer est le myélome multiple.