

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/027081 A2

(43) Date de la publication internationale
10 mars 2011 (10.03.2011)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 471/04 (2006.01) C07D 471/06 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) C07D 207/32 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 211/36 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) C07D 211/56 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

Paris (FR). **RUXER, Jean-Marie** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2010/051833

(22) Date de dépôt international :

3 septembre 2010 (03.09.2010)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0956013 3 septembre 2009 (03.09.2009) FR

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

(74) Mandataire : **BOURGOIN-MULLER, Alessandra**; C/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BERTIN, Luc** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MAILLIET, Patrick** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MINOUX, Hervé** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013

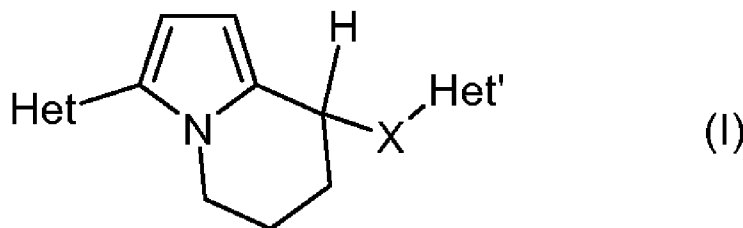
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : NOVEL DERIVATIVES OF 5,6,7,8-TETRAHYDROINDOLIZINE INHIBITING HSP90, COMPOSITIONS CONTAINING SAME, AND USE THEREOF

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE 5,6,7,8-TETRAHYDROINDOLIZINE INHIBITEURS D'HSP90, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION



(57) Abstract : The invention relates to the novel materials of formula (I), Het and Het' being an aromatic or partially unsaturated, dihydro or tetrahydro, mono- or bicyclic heterocyclic compound having 5 to 11 members, containing 1 to 4 heteroatoms, selected from among N, O or S, optionally substituted by one or more identical or different radicals R1 or R'1 such as expressed below, X being NH-CO or CO-NH, R1 and/or R'1 belonging to the group consisting of H, halogen, CF3, nitro, cyano, alkyl, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, free carboxy or carboxy esterified by an alkyl radical, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulphonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-NH-alkyl or S(O)2-N(alkyl)2, all the alkyl, alkoxy and alkylthio radicals in turn being optionally substituted by one or more identical or different radicals selected from among halogen, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino and dialkylamino, wherein said materials are in any isomer and salt form and used as drugs.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I) : Het et Het' représentent un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé - de type dihydro ou tétrahydro - mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi N, O ou S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1 ou R'1 identiques ou différents tels que décrits ci-dessous, X représente NH-CO ou CO-NH, R1 et/ou R'1 sont dans

[Suite sur la page suivante]

WO 2011/027081 A2

Publiée :

- *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)*

le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)₂, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO₂-alkyl, S(O)₂-NHalkyl, S(O)₂-N(alkyl)₂, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino et dialkylamino; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments.

**NOUVEAUX DERIVES DE 5,6,7,8-TETRAHYDROINDOLIZINE INHIBITEURS
D'HSP90, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION**

La présente invention concerne de nouveaux composés chimiques, dérivés
5 hétérocycliques de 5,6,7,8-tétrahydro-indolizine disubstitués en position 3 et 8,
les compositions qui les contiennent, et leur utilisation comme médicaments.

Plus particulièrement, l'invention concerne, selon un premier aspect, de
nouveaux dérivés hétérocycliques de 5,6,7,8-tétrahydro-indolizine disubstitués en
position 3 et 8 présentant une activité anticancéreuse, et en particulier une
10 activité inhibitrice de la protéine chaperone Hsp90, et plus particulièrement via
l'inhibition de l'activité catalytique de type ATPasique de la protéine chaperone
Hsp90.

Protéines Chaperones :

15 Les chaperones moléculaires de la famille « Heat Shock Proteins » (HSPs),
classées en fonction de leur masse moléculaire (Hsp27, Hsp70, Hsp90...), sont
des éléments clés de l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines
cellulaires, responsables du repliement correct des protéines. Elles jouent un rôle
vital en réponse au stress cellulaire. Les HSPs, et en particulier Hsp90, sont
20 également impliquées dans la régulation de diverses fonctions majeures de la
cellule, via leur association avec diverses protéines clients impliquées dans la
prolifération cellulaire ou l'apoptose (Jolly C. et Morimoto R.I., J. N. Cancer Inst.
. (2000), 92, 1564-72 ; Smith D.F. et al., Pharmacological Rev. (1998), 50, 493-
513 ; Smith D.F. , Molecular Chaperones in the Cell, 165-178, Oxford University
25 Press 2001).

Chaperone Hsp90 et inhibiteurs d'Hsp90 dans le traitement des cancers :

La chaperone Hsp90, qui représente 1 à 2% du contenu protéique de la cellule a
été récemment mise en évidence comme une cible particulièrement prometteuse
30 en thérapie anticancéreuse (cf pour revue : Moloney A. et Workman P., Expert
Opin. Biol. Ther. (2002), 2(1), 3-24 ; Chiosis et al, Drug Discovery Today (2004),
9, 881-888). Cet intérêt tient en particulier aux interactions cytoplasmiques

d'Hsp90 avec les principales protéines clients d'Hsp90, protéines qui sont impliquées dans les six mécanismes de progression des tumeurs, tels que définis par Hanahan D. et Weinberg R.A. (Cell (2002), 100, 57-70), à savoir :

- une capacité à proliférer en l'absence de facteurs de croissance : EGFR-R/HER2, Src, Akt, Raf, MEK, Bcr-Abl, Flt-3 ...
- une capacité à échapper à l'apoptose : forme mutée de p53, Akt, survivine ...
- une insensibilité aux signaux d'arrêt de prolifération : Cdk4, Plk , Wee1 ...
- une capacité à activer l'angiogénèse : VEGF-R, FAK, HIF-1, Akt ...
- une capacité à proliférer sans limite répllicative : hTert ...
- une capacité à envahir de nouveaux tissus et à métastaser : c-Met

Parmi les autres protéines clients de Hsp90, des récepteurs aux hormones stéroïdiennes, tels que le récepteur à l'estrogène ou le récepteur à l'androgène, présentent également un intérêt important dans le cadre des thérapies anticancéreuses.

Il a été montré récemment que la forme alpha d'Hsp90 avait également un rôle extracellulaire via son interaction avec la métalloprotéase MMP-2, elle-même impliquée dans l'invasion tumorale (Eustace B.K. et al, Nature Cell Biology (2004), 6, 507-514).

Hsp90 est constituée de deux domaines N- et C-terminaux séparés par une région fortement chargée. L'interaction dynamique entre ces deux domaines, coordonnée par la fixation de nucléotides et de co-chaperones, détermine la conformation de la chaperone et son état d'activation. L'association des protéines clients dépend principalement de la nature des co-chaperones Hsp70/Hsp40, Hop60 etc ... et de la nature du nucléotide ADP ou ATP liée au domaine N-terminal de Hsp90. Ainsi l'hydrolyse de l'ATP en ADP et le facteur d'échange ADP/ATP contrôlent l'ensemble de la « machinerie » chaperone, et il a été montré qu'il suffit de prévenir l'hydrolyse de l'ATP en ADP – activité ATPasique d'Hsp90 – pour libérer dans le cytoplasme des protéines-clients qui seront alors dégradées au protéasome (Neckers L et Neckers K, Expert Opin. Emerging Drugs (2002), 7, 277-288 ; Neckers L, Current Medicinal Chemistry, (2003), 10, 733-739 ; Piper P.W., Current Opin. Invest. New Drugs (2001), 2, 1606-1610).

Rôle d'Hsp90 et de ses inhibiteurs dans des pathologies autres que le cancer :

Diverses pathologies humaines sont la conséquence d'un repliement incorrect de protéines clés, conduisant notamment à des maladies neurodégénératives suite à l'agrégation de certaines protéines comme dans les maladies d'Alzheimer et de Huntington ou les maladies liées aux prions

(Tytell M. et Hooper P.L., Emerging Ther. Targets (2001), 5, 267- 287). Dans ces pathologies, des approches visant à inhiber Hsp90 dans le but d'activer les voies de stress (Hsp70 par exemple) pourraient être bénéfiques (Nature Reviews Neuroscience 6 : 11, 2005). Quelques exemples sont cités ci-dessous :

- i) La maladie de Huntington : Cette maladie neurodégénérative est due à une extension de triplets CAG dans l'exon 1 du gène codant pour la protéine huntingtine. Il a été montré que la geldanamycine inhibe l'agrégation de cette protéine du fait de la surexpression des chaperones Hsp70 et Hsp40 (Human Molecular Genetics 10 : 1307, 2001).
- ii) La maladie de Parkinson : Cette maladie est due à la perte progressive des neurones dopaminergiques et caractérisée par l'agrégation de la protéine alpha-synuclein. Il a été montré que la geldanamycine est capable de protéger la drosophile contre la toxicité de l'alpha-synuclein sur les neurones dopaminergiques.
- iii) L'ischémie cérébrale focale : Il a été montré dans un modèle animal de rat que la geldanamycine protège le cerveau contre l'ischémie cérébrale, et ce du fait de l'effet de stimulation de la transcription des gènes codant pour les « heat-shock proteins » par un inhibiteur d'Hsp90.
- iv) Les maladies d'Alzheimer et la sclérose en plaques : Ces maladies sont dues en partie à l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de la forme inductible de la NOS (Nitric oxide synthase) dans le cerveau, et cette expression délétaire est supprimée par la réponse au stress. En particulier, les inhibiteurs d'Hsp90 sont capables d'enranger cette réponse au stress, et il a été montré in vitro que la

geldanamycine et le 17-AAG présentent une activité anti-inflammatoire dans des cellules gliales de cerveau (J. Neuroscience Res. 67 : 461, 2002).

- v) La sclérose latérale amyotrophique : Cette maladie neurodégénérative est due à la perte progressive des neurones moteurs. Il a été montré que l'arimoclomol, un inducteur « heat-shock proteins », retarde l'évolution de la maladie dans un modèle animal (Nature Medicine 10 : 402, 2004). Etant donné qu'un inhibiteur d'Hsp90 est également un inducteur des protéines heat-shock (Mol. Cell Biol. 19 : 8033, 1999 ; Mol. Cell Biol. 18 : 4949, 1998), il est probable qu'un effet bénéfique pourrait être obtenu également dans cette pathologie pour ce type d'inhibiteurs.

D'autre part, un inhibiteur de la protéine Hsp90 pourrait être potentiellement utile dans diverses maladies, autres que le cancer cité précédemment, telles que des infections parasitaires, virales, fongiques, ou des maladies neurodégénératives et ce par une action directe sur Hsp90 et des protéines clients particulières. Quelques exemples sont présentés ci-dessous :

- vi) la malaria : la protéine Hsp90 de Plasmodium falciparum présente 59% d'identité et 69% de similarité avec la protéine Hsp90 humaine, et il a été montré que la geldanamycine inhibe la croissance du parasite in vitro (Malaria Journal 2 : 30, 2003 ; J. Biol. Chem. 278 : 18336, 2003 ; J. Biol. Chem. 279: 46692, 2004).

- vii) Les filarioses de Brugia et de Bancroft : ces parasites filaires lymphatiques possèdent une protéine Hsp90 pouvant potentiellement être inhibée par des inhibiteurs de la protéine humaine. En effet, il a été montré pour un autre parasite proche, le Brugia pahangi, que ce dernier est sensible à l'inhibition par la geldanamycine. Les séquences de B. pahangi et humaines sont identiques à 80% et similaires à 87%. (Int. J. for Parasitology 35: 627, 2005)

- viii) La toxoplasmose : Toxoplasma gondii, le parasite responsable de la toxoplasmose, possède une protéine chaperone Hsp90, pour laquelle il

a été montré l'induction au cours de la conversion tachyzoite-bradyzoite, correspondant au passage de l'infection chronique vers la toxoplasmose active. De plus, la geldanamycine bloque in vitro cette conversion tachyzoite-bradyzoite (J. Mol. Biol. 350 : 723, 2005)

- 5 ix) Les mycoses résistantes aux traitements: Il est possible que la protéine Hsp90 potentialise l'évolution de la résistance aux drogues, en permettant à de nouvelles mutations de se développer. Par conséquent, un inhibiteur de Hsp90, seul ou en combinaison avec un autre traitement antifongique, pourrait se révéler utile dans le
- 10 traitement de certaines souches résistantes (Science 309 : 2185, 2005). De plus, l'anticorps anti-Hsp90 développé par Neu Tec Pharma démontre une activité contre *C. albicans*, sensible et résistant au fluconazole, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* et *C. parapsilosis* in vivo (Current Molecular Medicine 5 : 403, 2005).
- 15 x) L'hépatite B: Hsp90 est l'une des protéines de l'hôte qui interagit avec la transcriptase inverse du virus de l'hépatite B au cours du cycle de réplication du virus. Il a été montré que la geldanamycine inhibe la réplication de l'ADN viral et l'encapsulation de l'ARN viral (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1060, 1996)
- 20 xi) L'hépatite C: La protéine Hsp90 humaine participe à l'étape de clivage entre les protéines NS2 et NS3 par la protéase virale. La geldanamycine et le radicicol sont capables d'inhiber ce clivage NS2/3 in vitro (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 : 13931, 2001)
- 25 xii) Le virus de l'Herpes: La geldanamycine a démontré des activités d'inhibition de la réplication du virus HSV-1 in vitro, et ce avec un bon index thérapeutique (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 48 : 867, 2004). Les auteurs ont également trouvé une activité de la geldanamycine sur les autres virus HSV-2, VSV, Cox B3, HIV-1 et le coronavirus SARS (données non montrées).
- 30 xiii) La dengue (ou grippe tropicale): Il a été montré que la protéine humaine Hsp90 participe à l'étape d'entrée du virus, en formant un complexe contenant également Hsp70 qui sert de récepteur au virus ;

Un anticorps anti-Hsp90 diminue le pouvoir infectieux du virus in vitro (J. of Virology 79 : 4557, 2005)

- xiv) L'atrophie musculaire spinale et bulbaire : (SBMA : Spinal and bulbar muscular atrophy), une maladie neurodégénérative héréditaire caractérisée par une extension de triplets CAG dans le gène du récepteur aux androgènes. Il a été montré que le 17-AAG, un dérivé de la Geldanamycine, présente une activité in vivo sur des animaux transgéniques servant de modèles expérimentaux de cette maladie (Nature Medicine 11 : 1088, 2005).

10

Inhibiteurs d'Hsp90 :

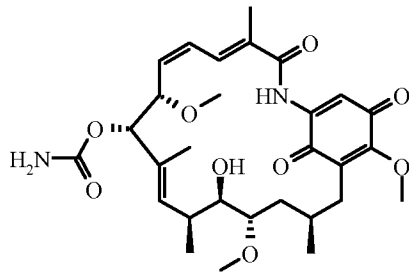
Les premiers inhibiteurs connus d'Hsp90 sont des composés de la famille des amsamycines, en particulier la Geldanamycine (1) et l'Herbimycine A. Des études de rayon X ont montré que la Geldanamycine se lie au site ATP du domaine N-terminal d'Hsp90 où elle inhibe l'activité ATPasique de la chaperone (Prodromou C. et al, Cell (1997), 90, 65-75)

15

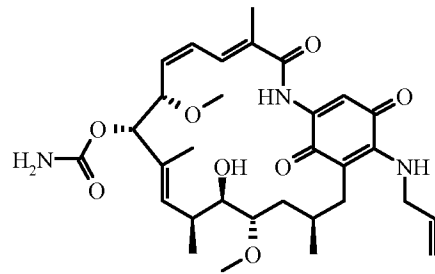
Actuellement le NIH et Kosan BioSciences assurent le développement clinique du 17-AAG (2), qui est un inhibiteur d'Hsp90 dérivé de la geldanamycine (1), qui bloque l'activité ATPasique d'Hsp90, en se liant au site de reconnaissance N-terminal de l'ATP. Les résultats des essais cliniques de phase I du 17-AAG (1) conduisent aujourd'hui à initier des essais de phase II, mais orientent aussi les recherches vers des dérivés plus solubles tel que l'analogue 3 (17-DMAG de Kosan BioSciences), porteur d'une chaîne diméthylaminée à la place du résidu méthoxy, et vers des formulations optimisées du 17AAG (CNF1010 de Conforma Therapeutics) :

20

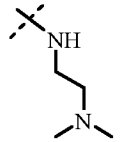
25



Geldanamycine (1)



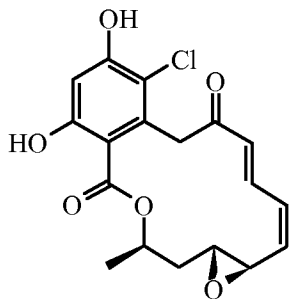
17- AAG (2)



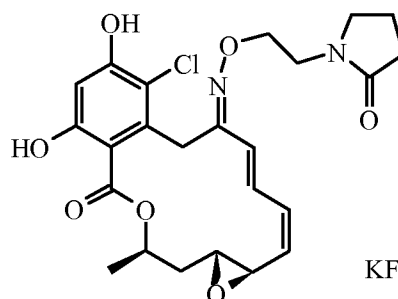
17-DMAG (3)

L'analogue réduit du 17-AAG (WO 2005063714 / US 2006019941) est également en études cliniques de phase I depuis peu par la société Infinity
 5 Pharmaceutics. De nouveaux dérivés de geldanamycine ou d'ansamycines ont été décrits récemment (WO2006016773 / US6855705 / US 2005026894/ WO2006050477 / US2006205705 / WO2007001049 / WO2007064926 / WO2007074347 / WO2007098229 / WO2007128827 / WO2007128829).

Le Radicicol (4) est également un inhibiteur d'Hsp90 d'origine naturelle
 10 (Roe S.M. et al, J. Med Chem. (1999), 42, 260-66). Toutefois, si celui-ci est de loin le meilleur inhibiteur in vitro d'Hsp90, son instabilité métabolique vis à vis des nucléophiles soufrés le rend difficilement utilisable in vivo. Des dérivés oximes bien plus stables tel que le KF 55823 (5) ou le KF 25706 ont été développés par la société Kyowa Hakko Kogyo (Soga et al, Cancer Research (1999), 59, 2931-
 15 2938)

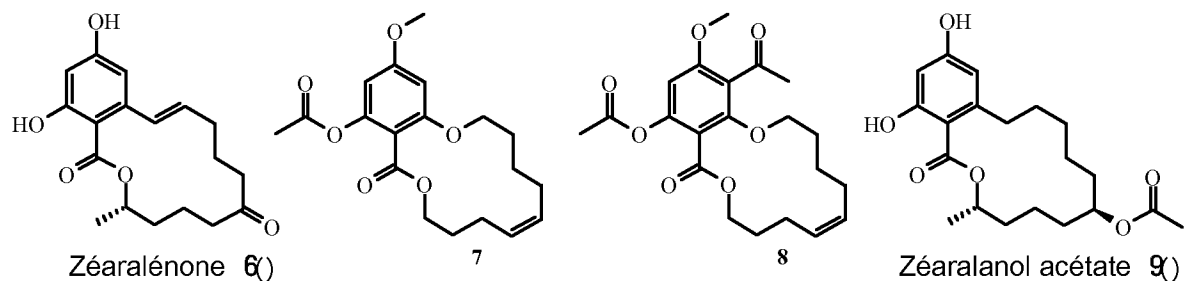


Radicicol (4)



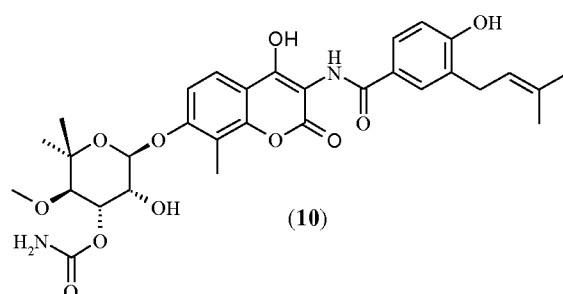
KF 55823 (5)

Des structures d'origine naturelle apparentées au radicol ont également été récemment décrites, comme la zéaralénone (6) par la société Conforma Therapeutics (WO2003041643) ou les composés (7-9).



La demande de brevet US2006089495 décrit des composés mixtes comprenant un noyau quinone, comme les dérivés d'amsamycine, et un noyau résorcinol comme les analogues de radicicol, comme inhibiteurs d'Hsp90.

Un inhibiteur d'Hsp90 d'origine naturelle, la novobiocine (10) se lie à un site ATP différent situé dans le domaine C-terminal de la protéine (Itoh H. et al, Biochem J. (1999), 343, 697-703). Récemment des analogues simplifiés de la Novobiocine ont été identifiés comme plus puissants inhibiteurs d'Hsp90 que la Novobiocine elle-même (J. Amer. Chem. Soc. (2005), 127(37), 12778-12779).



Les demandes de brevet WO2006050501 et US2007270452 revendiquent des analogues de Novobiocine comme inhibiteurs d'Hsp90.

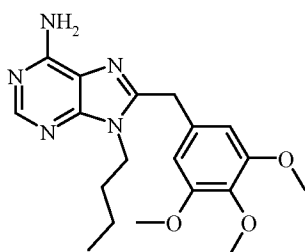
La demande de brevet WO2007117466 revendique des dérivés de Célastrol et de Gédunine comme inhibiteurs d'Hsp90.

Un depsipeptide, nommé Pipalamycin ou ICI101 a également été décrit comme inhibiteur non compétitif du site ATP d'Hsp90 (J. Pharmacol. Exp. Ther. (2004), 310, 1288-1295).

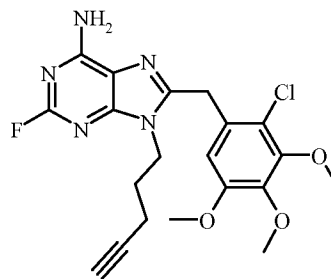
La Sherperdine, nonapeptide KHSSGCAFL, mime une partie de la séquence K79-K90 (KHSSGCAFLSVK) de la Survivine et bloque l'interaction des protéines de la famille IAP avec Hsp90 in vitro (WO2006014744).

Des petits peptides, comprenant une séquence de type Otoferline (YSLPGYMVKKLLGA), ont été récemment décrits comme inhibiteurs de Hsp90 (WO2005072766).

Des purines, comme les composés PU3 (11) (Chiosis et al, Chem. Biol. (2001), 8, 289-299) et PU24FCI (12) (Chiosis et al, Curr. Canc. Drug Targets



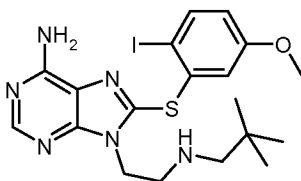
(11)



(12)

(2003), 3, 371-376 ; WO2002036075) ont également été décrites comme inhibiteurs d'Hsp90 :

Un dérivé de purine CNF2024 (13) a été récemment introduit en clinique par la société Conforma therapeutics, en collaboration avec le Sloan Kettering Memorial Institute for Cancer Research (WO2006084030).



(13)

La demande de brevet FR2880540 (Aventis) revendique une autre famille de purines inhibitrices d'Hsp90.

La demande de brevet WO2004072080 (Cellular Genomics) revendique une famille de 8-hétéroaryl-6-phényl-imidazo[1,2-a]pyrazines comme modulateurs de l'activité d'Hsp90.

La demande de brevet WO2004028434 (Conforma Therapeutics) revendique des aminopurines, des aminopyrrolopyrimidines, des aminopyrazolopyrimidines et des aminotriazolopyrimidines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2004050087 (Ribotarget/Vernalis) revendique une famille de pyrazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

5 La demande de brevet WO2004056782 (Vernalis) revendique une nouvelle famille de pyrazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO200407051 (Vernalis) revendique des dérivés d'arylisoxazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

10 La demande de brevet WO2004096212 (Vernalis) revendique une troisième famille de pyrazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO2005003300 (Vernalis) revendique de manière plus générale des hétérocycles à 5 chaînons, substitués par des radicaux aryles, utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins »
15 tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet JP2005225787 (Nippon Kayaku) revendique une autre famille de pyrazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

20 La demande de brevet WO200500778 (Kyowa Hakko Kogyo) revendique une famille de dérivés de benzophénone comme inhibiteurs d'Hsp90, utiles pour le traitement des tumeurs.

La demande de brevet WO200506322 (Kyowa Hakko Kogyo) revendique une famille de dérivés de résorcinol comme inhibiteurs d'Hsp90.

25 La demande de brevet WO2005051808 (Kyowa Hakko Kogyo) revendique une famille de dérivés d'acides résorcinyloxy-benzoïques comme inhibiteurs d'Hsp90.

30 Les demandes de brevet WO2005021552, WO20050034950, WO200608503 WO2006079789 et WO2006090094 (Vernalis) revendiquent des familles de pyrimidothiophènes ou de pyridothiophènes, utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande WO2006018082 (Merck) revendique une autre famille de pyrazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande WO2006010595 (Novartis) revendique une famille d'indazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

5 La demande WO2006010594 (Novartis) revendique une famille de dihydrobenzimidazolones comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006055760 (Synta Pharma) revendique une famille de diaryl-triazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

10 La demande de brevet WO2006087077 (Merck) revendique une famille de (s-triazol-3-yl) phenols comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet FR2882361 (Aventis) revendique une famille de 3-aryl-1,2-benzisoxazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006091963 (Serenex) revendique des familles de tetrahydroindolones et de tetrahydroindazolone comme inhibiteurs d'Hsp90.

15 La demande de brevet DE10200509440 (Merck) revendique une famille de thiénopyridines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006095783 (Nippon Kayaku) revendique une famille de triazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

20 La demande de brevet WO2006101052 (Nippon Kayaku) revendique une famille de dérivés acétyléniques comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006105372 (Conforma Therapeutics) revendique une famille d'alkynyl pyrrolo[2,3-d]pyrimidines comme inhibiteurs d'Hsp90.

25 La demande de brevet FR2884252 (Aventis) revendique une famille d'isoindoles comme inhibiteurs d'Hsp90

La demande de brevet WO20061009075 (Astex Therapeutics) revendique une famille de benzamides comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006109085 (Astex Therapeutics) revendique une famille d'hydroxybenzamides comme inhibiteurs d'Hsp90.

30 La demande de brevet WO2006113498 (Chiron) revendique une famille de 2-aminoquinazolin-5-ones comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet JP200606755 (Nippon Kayaku) revendique une famille de pyrazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006117669 (Pfizer) revendique une famille d'hydroxyarylcaboxamides comme inhibiteurs d'Hsp90.

5 Les demandes de brevet WO2006122631 et DE102006008890 (Merck GmbH) revendiquent une famille d'amino-2-phényl-4-quinazolines comme inhibiteurs d'Hsp90.

10 La demande de brevet WO2006123061 (Aventis) revendique une famille de dérivés d'azabenzimidazolyl- ou de benzimidazolyl-fluorenes comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006123065 (Astex Therapeutics) revendique une famille d'azinamines (amino-2-pyrimidines ou triazines) comme inhibiteurs d'Hsp90.

15 La demande de brevet WO2006125531 (Merck GmbH) revendique une famille de thiéno[2,3b]pyridines comme inhibiteurs d'Hsp90.

Les demandes de brevet WO2006125813 et WO2006125815 (Altana Pharma) revendiquent une famille de tétrahydropyridothiophènes comme inhibiteurs d'Hsp90.

20 La demande de brevet WO2007017069 (Merck GmbH) revendique une famille de dérivés d'adénine comme inhibiteurs d'Hsp90.

Les demandes de brevet WO2007021877 et WO200701966 (Synta Pharma) revendiquent respectivement des familles d'arylpyrazoles et d'arylimidazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

25 La demande de brevet WO2007022042 (Novartis) revendique une famille de pyrimidylaminobenzamides comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2007034185 (Vernalis) revendique une famille d'hétéroarylpurines comme inhibiteurs d'Hsp90.

30 La demande de brevet WO2007041362 (Novartis) revendique une famille de 2-amino-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-ones comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2007104944 (Vernalis) revendique une famille de pyrrolo[2,3b]pyridines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet US2007105862 revendique une famille de dérivés d'azole comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2007129062 (Astex Therapeutics) revendique une famille de diazoles (aryle pyrazoles) comme inhibiteurs d'Hsp90.

5 La demande de brevet US2007129334 (Conforma Therapeutics) revendique une famille d'arylthio-purines comme inhibiteurs d'Hsp90, actifs par voie orale.

La demande de brevet WO2007155809 (Synta Pharma) revendique des familles de phényltriazaoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

10 La demande de brevet WO2007092496 (Conforma Therapeutics) revendique une famille de 7,9-dihydropurine-8-ones comme inhibiteurs d'Hsp90

La demande de brevet WO2007207984 (Serenex) revendique une famille de dérivés de cyclohexylaminobenzène comme inhibiteurs d'Hsp90.

15 Les demandes de brevet DE10206023336 et DE10206023337 (Merck GmbH) revendiquent respectivement des familles de 1,5-diphénylpyrazoles et de 1,5-diphényltriazaoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2007134298 (Myriad Genetics) revendique une famille de purinamines comme inhibiteurs d'Hsp90.

20 La demande de brevet WO2007138994 (Chugai) revendique des familles de 2-aminopyrimidines ou de 2-aminotriazines comme inhibiteurs d'Hsp90.

25 Les demandes de brevet WO2007139951, WO2007139952, WO2007139960, WO2007139967, WO2007139968, WO2007139955 et WO20071400002 (Synta Pharma) revendiquent des familles de triazoles comme inhibiteurs d'Hsp90 et agents pour le traitement des lymphomes non-Hodgkiniens.

La demande de brevet WO2008003396 (Merck GmbH) revendique une famille d'indazoles pour le traitement de maladies induites par Hsp90.

30 La demande de brevet W02008021213 revendique une famille de composés macrocycliques, de type oximes de résorcinyllactones, comme inhibiteurs de kinases et d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008020045 (Nycomed) revendique une famille de tétrahydrobenzothiophènes comme agents antiprolifératifs et proapoptotiques, inhibiteurs d'Hsp90.

5 La demande de brevet WO2008020024 (Nycomed) revendique une famille de tétrahydropyridothiophènes, comme agents anticancéreux inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008024961 (Serenex) revendique des familles de dihydropyrazines, de tétrahydropyridines, de chromanones et de dihydronaphthalénones comme inhibiteurs d'Hsp90.

10 La demande de brevet WO2008024974 (Serenex) revendique des familles de pyridines et de pyrazines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008024981 (Serenex) revendique une famille de purinyl-indazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

15 La demande de brevet WO2008024977 (Serenex) revendique des familles d'isoquinoléines, de quinazolines et de phtalazines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008024978 (Serenex) revendique des familles de benzènes, de pyridines et de pyridazines comme inhibiteurs d'Hsp90.

20 La demande de brevet WO2008024980 (Serenex) revendique des familles de pyrroles, de thiophènes de furanes, d'imidazoles, d'oxazoles et de thiazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008035629 (Daiichi Sankyo) revendique des dérivés de pyrazolopyrimidine comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008044034 (Astex) revendique des dérivés d'hydroxybenzamide comme inhibiteurs d'Hsp90.

25 La demande de brevet FR2907453 (Sanofi-Aventis) revendique une famille de dérivés hétérocycliques de fluorène, comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008049105 (Wyeth) revendique des hétérocyles contenant un résidu sulfamoyle comme agents anticancéreux inhibiteurs d'Hsp90.

30 Les demandes de brevet WO2008051416, WO2008057246, WO2008103353, WO 2008112199 et WO2008021364 (Synta Pharma) revendiquent des familles de triazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008053319 (Pfizer) revendique des dérivés amides de résorcinol comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008056120 (Chroma Therapeutics) revendique des dérivés amino-acides d'adénine comme inhibiteurs d'Hsp90.

5 La demande de brevet WO2008059368 (Pfizer) revendique des dérivés de 2-aminopyridines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008073424 (Infinity) revendique de nouveaux analogues d'amsamycines comme inhibiteurs d'Hsp90 actifs par voie orale.

10 Les demandes de brevet WO2008086857 et DE102007002715 revendiquent une famille de triazolones comme modulateurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008093075 (Astra-Zeneca) revendique des dérivés de tétrahydroptéridines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008097640 (Synta Pharma) revendique des dérivés substitués de phényltriazone comme inhibiteurs d'Hsp90.

15 La demande de brevet WO2008096218 (Pfizer) revendique une famille de 2-amino-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidines, comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008105526 (Chugai) revendique de nouveaux composés macrocycliques inhibiteurs d'Hsp90.

20 La demande de brevet WO2008115262 (Curis) revendique des dérivés de benzodioxolyl-purines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008115719 (Curis) revendique une famille d'imidazo[4,5-c]pyridines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2008118391 (Synta Pharma) revendique une famille de phénylpyrimidinones comme inhibiteurs d'Hsp90.

25 La demande de brevet WO2008130879 (Serenex) revendique une famille de tétrahydroindazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

Les demandes de brevet WO2008142720 et GB2449293 (Dac) revendiquent une famille d'oximes de 2-amino-7,8-dihydro-6H-quinazolin-5-ones comme inhibiteurs d'Hsp90.

30 La demande de brevet WO2008150302 (Nexgenix Pharmaceuticals) revendique de nouveaux composés macrocycliques, analogues de radicicol, comme inhibiteurs d'Hsp90

Les demandes de brevet WO2008155001 et DE102007028251 (Merck GmbH) revendiquent une famille d'indazolamides comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2009004146 (Sanofi-Aventis) revendique de nouveaux dérivés d'herbimycine A comme inhibiteurs d'Hsp90.

5 La demande de brevet WO2009007399 (Crystax Pharmaceuticals) revendique une famille de 1H-imidazole-4-carboxamides comme inhibiteurs d'Hsp90.

Les demandes de brevet WO2009010139 et DE102007032379 (Merck GmbH) revendiquent une famille de quinazoline amides comme modulateurs
10 d'Hsp90.

La demande de brevet WO2009020580 (Schering Co.) revendique une famille de tétrahydropyrimidinoimidazolones comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2009023211 (Synta Pharma) revendique une famille de triazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

15 La demande de brevet WO2009026548 (université du Colorado) revendique de nouveaux dérivés de Geldanamycine comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2009030871 (Vernalis) revendique une famille de pyrrolopyrimidines comme inhibiteurs d'Hsp90.

Les demandes de brevet WO2009030316 et DE 102007041116 (Merck GmbH) revendiquent une famille de dihydroisoindoles comme inhibiteurs
20 d'Hsp90.

La demande de brevet WO2009036012 (Curis) revendique une famille d'isoxazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet JP2009067729 (Kyowa Hakko) revendique une
25 famille de 2-aminopyrimidines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet KR2009033634 (Université de Séoul) revendique une famille de quinazolinones comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2009049305 (Arqule) revendique une famille de tétrazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

30 La demande de brevet WO2009055077 (Exelixis) revendique des dérivés de tropane comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2009062135 (Université de l'Ohio) revendique des composés inhibant les interactions entre Hsp90 et d'autres protéines des complexes chaperone contenant Hsp90.

La demande de brevet WO2009065035 (Myriad Genetics) revendique une famille d'arylthiopurinamines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2009066060 (Topotarget) revendique une famille d'isopropyl-benzène-diol comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet KR2009053504 (Université de Séoul) revendique une famille de pyrimidine-triones comme inhibiteurs d'Hsp90.

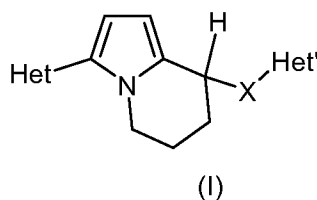
La demande de brevet KR2009053560 (Université de Séoul) revendique une famille de triazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2009075890 (Synta Pharma) revendique une famille de triazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet US2009158452 revendique de nouveaux analogues de Novobiocine comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2009091921 (Université de Strasbourg) revendique une famille de lactones dérivées de résorcinol comme inhibiteurs d'Hsp90.

La présente invention concerne des dérivés de 5,6,7,8-tétrahydro-5H-indolizine de formule (I)



dans lesquels :

Het représente un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé – de type dihydro ou tétrahydro – mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi N, O ou S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1 ou R'1 identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,

X représente NH-CO ou CO-NH

Het' représente un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé – de type dihydro ou tétrahydro – mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1

- à 4 hétéroatomes, choisis parmi N, O ou S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1 ou R'1 identiques ou différents tels que décrits ci-dessous, R1 et/ou R'1 sont dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)₂, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO₂-alkyl, S(O)₂-NHalkyl, S(O₂)-N(alkyl)₂, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino et dialkylamino ;
- 5 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule générale (I).
- 10
- 15 Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit, les termes indiqués ont les significations qui suivent :
- le terme halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode et de préférence de fluor, chlore ou brome.
 - le terme radical alkyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle et également heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle et dodécyle, ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés. On cite plus particulièrement les radicaux alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaires ou ramifiés.
 - le terme radical alcoxy désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone et préférentiellement 6 atomes de carbone choisi par exemple parmi les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy
- 20
- 25
- 30

linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy, hexoxy et heptoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- Le terme alkylthio ou alkyl-S- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone et représente notamment les radicaux méthylthio, éthylthio, isopropylthio et heptylthio. Dans les radicaux comportant un atome de soufre, l'atome de soufre peut être oxydé en radical SO ou S(O)₂

- le terme carboxamide désigne CONH₂ .

- le terme sulfonamide désigne SO₂NH₂ .

- le terme radical acyle ou r-CO- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical r représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkényle, hétérocycloalkyle ou aryle, ces radicaux ayant les valeurs indiquées ci-dessus et étant éventuellement substitués comme indiqué : on cite par exemple les radicaux formyle, acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, ou encore valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle

-le terme radical cycloalkyle désigne un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et désigne notamment les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle,

- le terme radical cycloalkylalkyle désigne un radical dans lequel cycloalkyle et alkyle sont choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus : ce radical désigne ainsi par exemple les radicaux cyclopropylméthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle et cycloheptylméthyle.

- par radical acyloxy, on entend les radicaux acyl-O- dans lesquels acyl a la signification indiquée ci-dessus : on cite par exemple les radicaux acétoxy ou propionyloxy.

- par radical acylamino, on entend les radicaux acyl-N- dans lesquels acyl a la signification indiquée ci-dessus.

- le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radicaux phényle ou naphthyle.

5 - Par arylalkyle on entend les radicaux résultant de la combinaison des radicaux alkyle cités précédemment éventuellement substitués et les radicaux aryles également cités ci-dessus, éventuellement substitués : on cite par exemple les radicaux benzyle, phényléthyle, 2-phénéthyle, triphénylméthyle ou naphthylèneméthyle.

10 - le terme radical hétérocyclique désigne un radical carbocyclique saturé (hétérocycloalkyle) ou partiellement ou totalement insaturé (hétéroaryle) constitué de 4 à 10 chaînons interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre.

15 Comme radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, oxirannyle, oxolannyle, dioxolannyle, pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, imidazolidine-2,4-dione, pyrazolidinyle, morpholinyle ou encore tétrahydrofuryle, hexahydropyranne, tétrahydrothiényne, chromanyne, dihydrobenzofuranyne, indolinyle, perhydropyranyle, pyrindolinyle, tétrahydroquinoléinyle, tétrahydroisoquinoléinyle ou thioazolidinyle, tous ces radicaux étant
20 éventuellement substitués.

Parmi les radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux pipérazinyle éventuellement substitué, N-méthylpipérazinyle, pipéridyle, éventuellement substitués, pyrrolidinyle éventuellement substitué, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, morpholinyle, hexahydropyranne ou thiazolidinyle.

25 Par radical hétérocycloalkylalkyle, on entend les radicaux dans lesquels les restes hétérocycloalkyle et alkyle ont les significations précédentes

30 parmi les radicaux hétéroaryles à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyne, pyrrolyne, tétrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, isoxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiényne, triazolyle,

Parmi les radicaux hétéroaryles à 6 chaînons on peut citer notamment les radicaux pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyrimidyle, pyridazinyle, pyrazinyle.

Comme radicaux hétéroaryles condensés contenant au moins un hétéroatome
5 choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, on peut citer par exemple
benzothiényne, benzofuryne, benzopyrrolyne, benzothiazolyne, benzimidazolyle,
imidazopyridyle, purinyle, pyrrolopyrimidinyle, pyrrolopyridinyle, benzoxazolyle,
benzisoxazolyle, benzisothiazolyne, thionaphtyle, chroményne, indolizinyle,
10 quinazolinyne, quinoxalinyne, indolyne, indazolyle, purinyle, quinolyne, isoquinolyne
et naphtyridinyle.

Par radical alkylamino, on entend les radicaux dans lesquels le radical alkyl est
choisi parmi les radicaux alkyles cités ci-dessus. On préfère les radicaux alkyle
ayant au plus 4 atomes de carbone et on peut citer par exemple les radicaux
méthylamino, éthylamino, propylamino ou butylamino, linéaire ou ramifié.

15 Par radical dialkylamino, on entend les radicaux dans lesquels les radicaux alkyle
identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux alkyle cités ci-dessus.
Comme précédemment on préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de
carbone et on peut citer par exemple les radicaux diméthylamino, diéthylamino,
méthyléthylamino linéaire ou ramifié.

20 Le terme patient désigne les êtres humains mais aussi les autres mammifères.

Le terme "Prodrogue" désigne un produit qui peut être transformé in vivo par des
mécanismes métaboliques (tel que l'hydrolyse) en un produit de formule (I). Par
exemple, un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe hydroxyle peut
être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère. Ou encore un ester d'un
25 produit de formule (I) contenant un groupe carboxy peut être converti par
hydrolyse in vivo en sa molécule mère.

On peut citer à titre d'exemples des esters de produits de formule (I) contenant
un groupe hydroxyle tels que les acétates, citrates, lactates, tartrates, malonates,
oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maléates, méthylène-
30 bis-b-hydroxynaphtoates, gentisates, iséthionates, di-p-toluoyltartrates,

méthanesulfonates, éthanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluènesulfonates, camphorsulfonates, cyclohexylsulfamates et quinate.

Des esters de produits de formule (I) particulièrement utiles contenant un groupe hydroxyle peuvent être préparés à partir de restes acides tels que ceux décrits
5 par Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, page 2503-2507: ces esters incluent notamment des (aminométhyl)-benzoates substitués, dialkylamino-méthylbenzoates dans lesquels les deux groupements alkyle peuvent être liés ensemble ou peuvent être interrompus par un atome d'oxygène ou par un atome
10 d'azote éventuellement substitué soit un atome d'azote alkylé ou encore des morpholino-méthyl)benzoates, e.g. 3- ou 4-(morpholinométhyl)-benzoates, et (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates, e.g. 3- ou 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs, les composés suivants.

15 - parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane,
20 l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxy-carbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être
25 substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxy-méthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthyl-aminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

30 Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux tels que les radicaux alkyloxycarbonyle par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle,

propoxycarbonyle, butyl ou tert-butyloxycarbonyle, cyclobutyloxycarbonyle, cyclopentyloxycarbonyle ou cyclohexyloxycarbonyle.

On peut également citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle tels que pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxyméthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxycarbonyloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou éthyle, les radicaux isopropylloxycarbonyloxy méthyle ou éthyle.

Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

Par carboxy amidifié, on entend les radicaux du type $-CONH_2$ dont les atomes d'hydrogène sont éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle pour former des radicaux alkylamino ou dialkylamino eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-dessous, ces radicaux pouvant également former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique tel que définie ci-dessus.

Par carboxy salifié on entend les sels formés par exemple avec un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut également citer les sels formés avec les bases organiques telles que la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine. On préfère le sel de sodium.

Lorsque les produits de formule (I) comportent un radical amino salifiable par un acide il est bien entendu que ces sels d'acides font également partie de l'invention. On peut citer les sels fournis avec l'acide chlorhydrique ou l'acide méthanesulfonique par exemple.

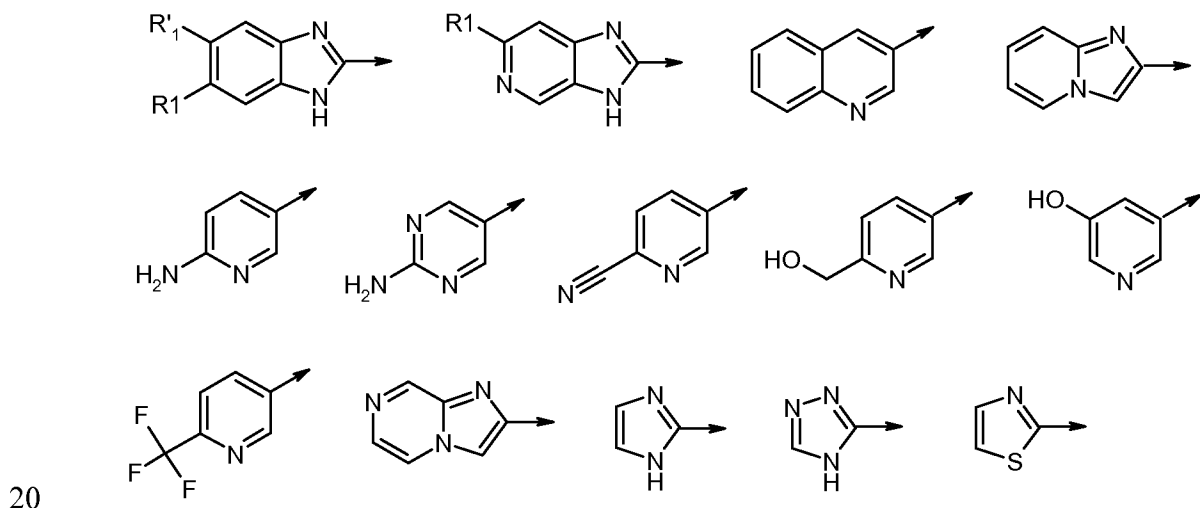
Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique,

ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que
5 l'acide benzènesulfonique et les acides arylldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisométrie peut être définie dans son sens large comme l'isomérisie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être
10 en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérisie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisie géométrique ou isomérisie cis-trans. Le terme stéréoisomère est utilisé
15 dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels:

Het est choisi dans le groupe constitué par :



R1 et/ou R'1 est dans le groupe constitué par H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio (méthylthio), carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-

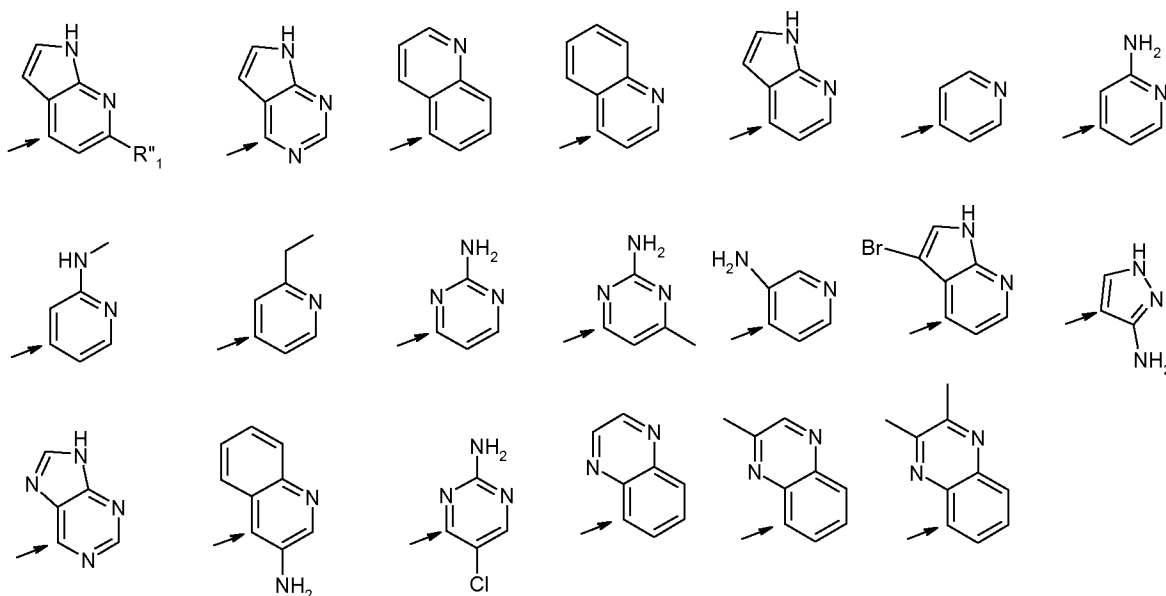
NH(alkyl), S(O)₂-N(alkyl)₂, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alcoxy, amino, alkylamino et dialkylamino ;

5 avec X et Het' ont les significations définis ci-dessus,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases

10 produits de formule générale (I).

La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels Het' est choisi dans le groupe constitué par :



15 avec R''1 est dans le groupe constitué par F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH₂)₃-OMe et O-(CH₂)₃-N(Me)₂ ;

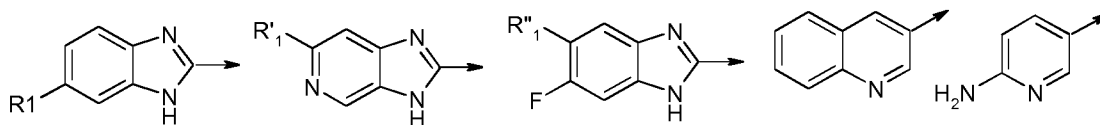
avec X et Het ont les significations définis ci-dessus,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que

20 comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule générale (I).

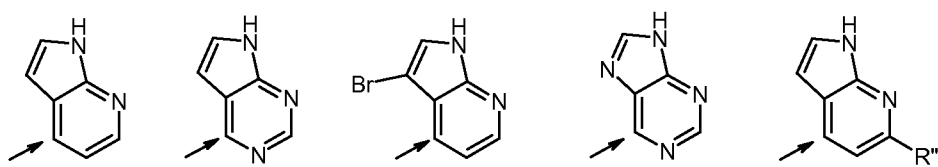
La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



5 X représente NH-C(O)

et Het' est choisi dans le groupe constitué par :



R1 est dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-

10 N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2 ;

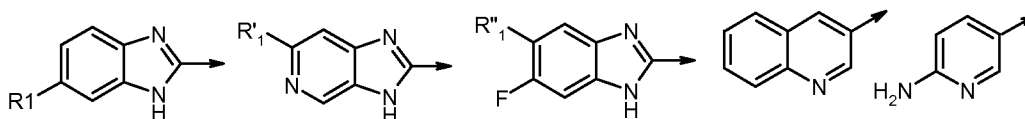
R'1 est dans le groupe constitué par H, CONH2, CONHMe et OMe ;

R''1 est dans le groupe constitué par F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe et O-(CH2)3-N(Me)2 ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et
15 isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que
comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases
minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des
produits de formule générale (I).

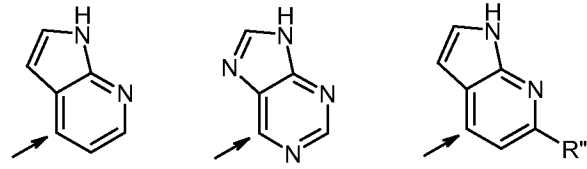
La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels
20 que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



X représente NH-C(O),

et Het' est choisi dans le groupe constitué par :



R1 est dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, CH₃, OH, OCH₃, OCF₃, CO₂Me, CONH₂, CONHMe, CONH-(CH₂)₃-OMe, CONH-(CH₂)₃-N(Me)₂, NHC(O)Me, SO₂NH₂, SO₂N(Me)₂,

5 R'1 est dans le groupe constitué par H, CONH₂, CONHMe et OMe,

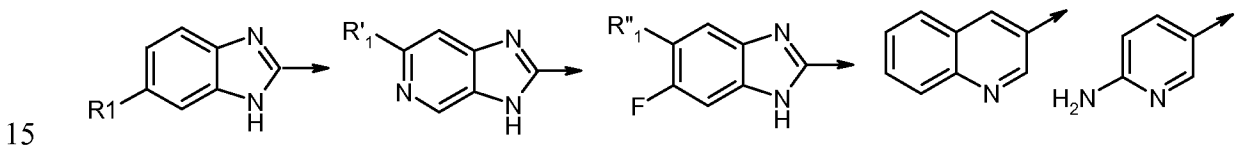
R''1 est dans le groupe constitué par F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH₂)₃-OMe et O-(CH₂)₃-N(Me)₂

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques.

10

L'invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



avec :

R1 représente H, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, CH₃, OH, OCH₃, OCF₃, CO₂Me, CONH₂, CONHMe, CONH-(CH₂)₃-OMe, CONH-(CH₂)₃-N(Me)₂, NHC(O)Me, SO₂NH₂, SO₂N(Me)₂;

20

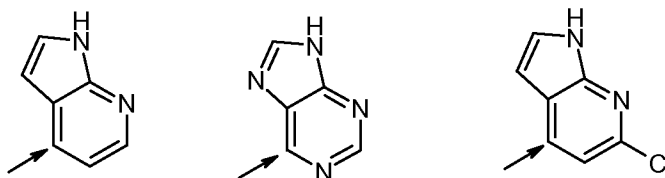
R'1 représente H, CONH₂, CONHMe et OMe;

R''1 représente F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH₂)₃-OMe et O-(CH₂)₃-N(Me)₂

;

X représente NH-C(O)

25 et Het' est choisi dans le groupe constitué par :



ainsi que leurs prodrogues, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles tautomères, racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dont le nom suit :

- N-(3-quinoléin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-yl)-amide de l'acide 1H-pyrrolo-[2,3-b]]pyridine-4-carboxylique

10 Méthodes de synthèses générales des composés de formule générale (I) :

Les produits de formule générale (I) dans lesquels L représente un radical NH-C(O) peuvent être préparés, selon le schéma général 1, à partir de la 6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one, via un dérivé de type 6,7-dihydro-3-hétéroaryl-5H-indolizin-8-one, de formule générale (IV), substitué en position 3 par un hétérocycle Het, tel que défini précédemment. L'action de l'hydroxylamine, suivie de la réduction de l'oxime intermédiaire obtenue, conduit à l'obtention de 3-hétéroaryl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-ylamine de formule générale (V) , qui est ensuite couplée avec un acide hétéroarylcarboxylique Het'CO₂H, dans lequel Het' est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule générale (I) dans lesquels X représente NH-C(O).

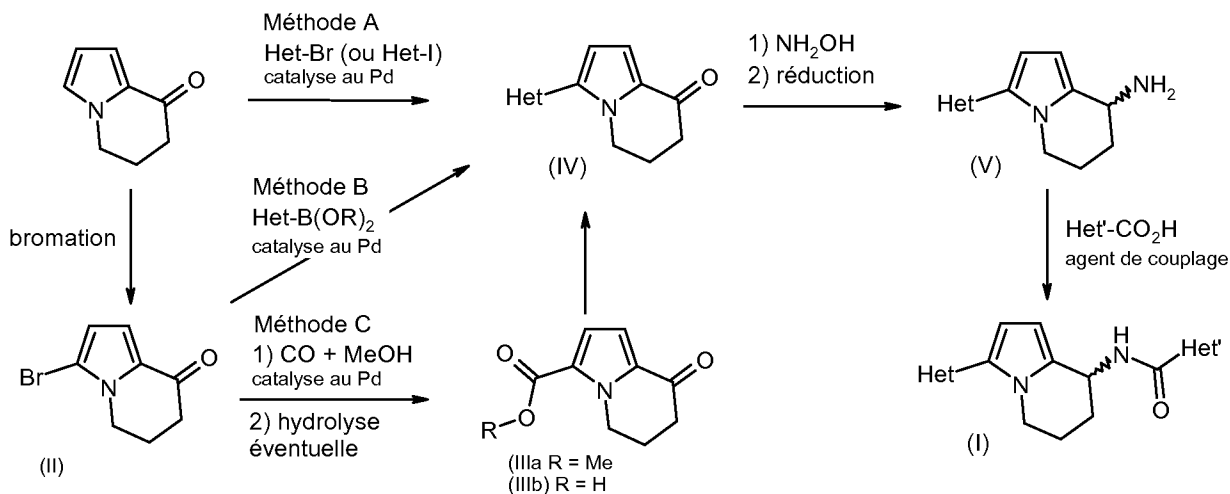


Schéma (1)

5 Selon le schéma (1), la synthèse des produits de formule générale (IV), peut être effectuée selon 3 méthodes différentes :

- Méthode A : directement à partir de la 6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one, qui peut être obtenue en opérant selon J. Org. Chem. 2009, 74(8), 3160-3163, et

10 d'un bromure ou un iodure d'hétéroaryle, par « activation CH » de la position 3 de la 6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one à l'aide d'un complexe de palladium(II), tel que dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II), en présence d'une base, telle que l'acétate de sodium ou de potassium, dans un solvant aprotique polaire, tel que le diméthylformamide (DMF) ou la N-méthylpyrrolidone (NMP), à une

15 température comprise entre 50° et le reflux du milieu réactionnel, en opérant notamment dans les conditions décrites dans J. Org. Chem. 2009, 74(8), 3160-3163.

- Méthode B : en deux étapes successives :

20

- par bromation électrophile, pour conduire intermédiairement à la 3-bromo-6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one (II). La bromation électrophile peut être effectuée par action du brome dans un solvant organique comme le dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane. Il est toutefois particulièrement avantageux dans le cadre de l'invention d'opérer

par action du perbromure de pyridine à 0° dans la pyridine comme solvant.

- 5
- Puis par une réaction de couplage de type Suzuki entre la 3-bromo-6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one (II) et un acide hétéroarylboronique ou un d'un hétéroarylborate, tel que le borate de diméthyle, de di-n.butyle, de diisopropyle ou de pinacolyle, en présence d'un dérivé de Palladium(0) comme catalyseur. Le couplage de Suzuki peut être avantageusement effectué dans le cadre de l'invention par action d'un acide hétéroarylboronique, en opérant par chauffage micro-onde à une température comprise entre 80 et 140° pendant 5 minutes à deux heures, en présence d'un dérivé de palladium(0), tel que le tétrakis(triphénylphosphine)palladium et d'une base telle que le carbonate de césium, dans le DMF.

15

- Méthode C : en trois ou quatre étapes successives :

- 20
- par bromation électrophile, pour conduire intermédiairement à la 3-bromo-6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one (II). La bromation électrophile peut être effectuée par action du brome dans un solvant organique particulièrement avantageux dans le cadre de l'invention d'opérer par action du perbromure de pyridine à 0° dans la pyridine,
 - puis par une réaction de carbonylation dans le méthanol, catalysée par un complexe de palladium tel que l'acétate de palladium en présence de ligand de type phosphine tel que 1,3-diphénylphosphinopropane ou le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène, dans un solvant tel que le méthanol ou un mélange de méthanol et de DMF, dans un autoclave sous une pression de monoxyde carbone comprise entre 2 et 20 bars, à une température comprise entre l'ambiante et 100°, pour conduire intermédiairement à l'ester méthylique de l'acide 6,7-dihydro-8-oxo-indolizin-3-carboxylique (IIIa),
- 25
- 30

- 5
- suivie éventuellement de l'hydrolyse de l'ester méthylique de l'acide 6,7-dihydro-8-oxo-indolizin-3-carboxylique (IIIa) en acide 6,7-dihydro-8-oxo-indolizin-3-carboxylique (IIIb), par action d'une base telle que l'hydroxyde de sodium, de potassium ou de lithium, dans un solvant tel que le méthanol aqueux ou le dioxane aqueux à une température comprise entre 0° et le reflux du mélange réactionnel,
 - puis, plus particulièrement, lorsque l'hétérocycle Het est de type benzimidazole ou azabenzimidazole - ou bien encore de type benzoxazole ou azabenzoxazole, benzothiazole ou azabenzothiazole, lié par sa position 2 à la position 3 de la 6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one, de former ledit hétérocycle par couplage d'un dérivé d'orthophénylènediamine ou de diamino-pyridine - ou bien d'orthoaminophénol, d'orthoaminothiophénol ou d'aminohydroxy-pyridine ou d'amino-mercapto-pyridine ortho-disubstituée –

10

 - avec l'acide 6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one-3-carboxylique (IIIb) ou son ester de méthyle (IIIa).

15

Lorsqu'on utilise l'acide 6,7-dihydro-8-oxo-indolizin-3-carboxylique (IIIb), il est particulièrement avantageux d'activer cet acide à l'aide d'un agent de couplage connu de l'homme de l'art, tel que le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI) en présence de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT), du tétrafluoroborate de o-((éthoxycarbonyl)cyanométhylèneamino)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (TOTU) ou de l'hexafluorophosphate de o-(1H-benzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (HBTU).

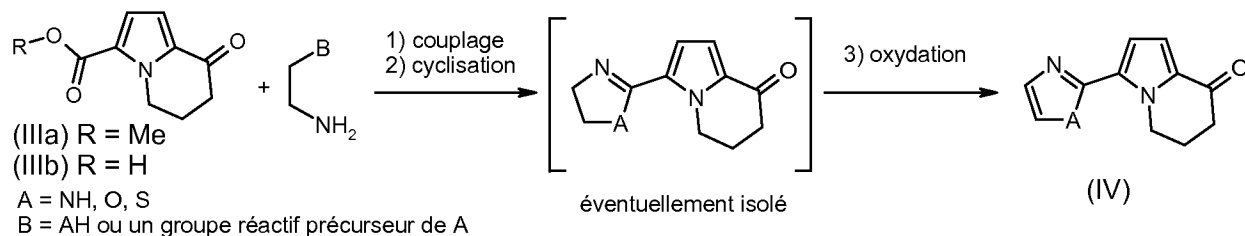
20

Lorsqu'on utilise l'ester de méthyle de l'acide 6,7-dihydro-8-oxo-indolizin-carboxylique (IIIa), il est avantageux dans le cadre de l'invention, d'opérer en présence de triméthylaluminium dans un solvant organique halogéné, tel que le dichlorométhane ou le dichloroéthane.

25

- ou bien puis, plus particulièrement, lorsque l'hétérocycle Het est de type imidazole, oxazole, ou thiazole, lié par sa position 2 à la position 3 de la 6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one, il est
- 30

particulièrement avantageux de former ledit hétérocycle à partir de l'acide 6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one-3 carboxylique (IIIb) ou de son ester de méthyle (IIIa), en opérant selon le schéma (2) :



5

Schéma (2)

Dans le cadre de l'invention il est particulièrement avantageux d'opérer :

1. quand ledit hétérocycle est un imidazole ou une imidazoline :

- à partir d'une 2-azido-éthylamine, selon Tetrahedron, 47(38), 1991, 8177-94,
- d'une éthylènediamine, selon Biorg. Med. Chem Lett. 12(3), 2002, 471-75,
- de glyoxal et d'ammoniaque, selon J. Med. Chem., 46(25), 2003, 5416-27 ;

10

2. quand ledit hétérocycle est un oxazole ou une oxazoline :

- à partir d'un 2-azido-éthanol, selon J. Org. Chem., 61(7), 1996, 2487-96,
- d'un 2-aminoéthanol, selon J. Med. Chem. 47(8), 2004, 1969-86 ou Khim. Geterosikl. Soed. 1984(7), 881-4,
- de diéthylacétal de 2-aminoacétaldéhyde, selon Heterocycles, 39(2), 1994, 767-78 ;

15

3. quand ledit hétérocycle est thiazole ou une thiazoline :

- à partir d'une 2-chloro-éthylamine et de réactif de Lawesson, selon Helv. Chim. Acta, 88(2), 2005, 187-95,
- d'un 2-aminoéthanthiol, selon J. Org. Chem. 69(3), 2004, 811-4, ou Tetrahedron Lett., 41(18), 2000, 3381-4,

20

25

D'une manière plus générale, il est avantageux, dans le cadre de l'invention, de former l'hétérocycle d'un produit de formule générale (IV) à partir la 3-bromo-6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one, composé (II), de l'acide 6,7-dihydro-8-oxo-5H-indolizin-3-carboxylique, composé (IIIb) ou de son ester méthylique, composé (IIIa) par l'une quelconque des méthodes de synthèse connues de l'homme de l'art, telles que celles décrites dans Comprehensive Organic Chemistry, par D. H.R. Barton et al. (Pergamon Press) ou Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) ou Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

10

Selon le schéma (1), la synthèse des amines de formule générale (V), dans lesquels Het est tel que décrit précédemment, à partir des cétones de formule générale (IV) peut être réalisée en deux étapes successives :

15

- par oximation de la cétone de formule générale (IV), obtenue telle que décrite précédemment, pour obtenir intermédiairement un dérivé 3-hétéroaryl-6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one oxime, généralement isolée sous forme d'un mélange d'isomères E et Z. Il est particulièrement avantageux dans le cadre de l'invention de faire réagir la cétone de formule générale (IV) avec le chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence d'une base telle que l'acétate de sodium, dans un solvant polaire tel que l'éthanol à une température comprise entre l'ambiante et 50°.

20

25

- puis par réduction catalytique de la 3-hétéroaryl-6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one oxime en 3-hétéroaryl-5,6,7,8-tétrahydro-5H-indolizin-8-ylamine, isolé sous forme racémique. Il est particulièrement avantageux dans le cadre de l'invention d'opérer en présence d'un catalyseur tel que le Nickel activé selon Raney ou du palladium sur charbon (de 3 à 10%), sous une atmosphère de 1 à 10 bars d'hydrogène, dans un solvant tel que l'éthanol ou un mélange d'éthanol et de tétrahydrofurane à une température entre l'ambiante et 80°. Il est entendu que la 3-hétéroaryl-5,6,7,8-tétrahydro-5H-indolizin-8-ylamine, isolé sous forme racémique, peut

30

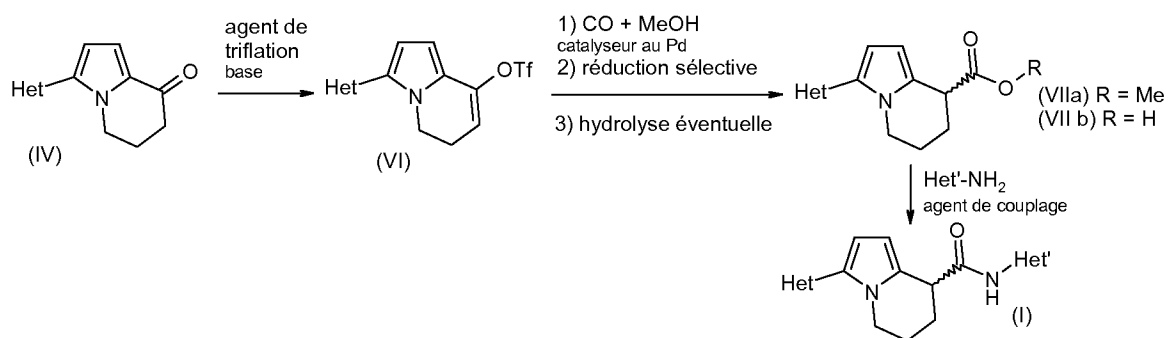
5 être dédoublée, en ses énantiomères dextrogyre et lévogyre, soit par Chromatographie Liquide Haute Performante (CLHP) sur support chiral, soit sous forme de sels diastéréoisomères à l'aide d'un sel chiral connu de l'homme de l'art, tel que le dibenzoyl- ou le ditolyl-tartrate, particulièrement avantageux dans le cadre de l'invention.

Selon le schéma (1), la synthèse des produits de formule générale (I), dans lesquels Het et Het' sont tels que décrits précédemment et X représente NH-C(O), est effectuée par couplages des amines de formule générale (V), dans
10 lesquelles Het est tel que décrit précédemment, avec un acide hétéroarylcarboxylique Het'-COOH, dans lequel Het' est tel que décrit précédemment. Il est particulièrement avantageux d'activer cet acide à l'aide d'un agent de couplage connu de l'homme de l'art, tel que le chlorhydrate de 1-(3-
15 diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI) en présence de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT), du tétrafluoroborate de o-((éthoxy-carbonyl)cyanométhylèneamino)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (TOTU) ou de l'hexafluorophosphate de o-(1H-benzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (HBTU).

20 Les produits de formule générale (I), dans lesquels Het et Het' sont tels que décrit précédemment et X représente NH-C(O) sont généralement obtenus sous forme racémique, dont les énantiomères peuvent être dédoublés par Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) sur support chiral.

25 Les acides hétéroarylcarboxyliques Het'-COOH, dans lesquels Het' est tel que décrit précédemment, sont soit commerciaux, soit obtenus comme décrits dans la littérature, soit préparés par l'une quelconque des méthodes générales connues de l'homme de l'art, telles que celles décrites dans Comprehensive Organic
30 Heterocyclic Chemistry (Academic Press) ou Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

Les produits de formule générale (I) dans lesquels X représente un radical C(O)-NH peuvent être préparés, selon le schéma général 3, à partir des 3-hétéroaryl-6,7-dihydro-5H-indolizin-8-ones de formule générale (IV), décrites précédemment au schéma 1, via la synthèse de triflates éthyléniques de formule générale (VI) puis de d'esters éthyléniques de formule générale (VII) sélectivement réduits en réduits 3-hétéroaryl-5,6,7,8-tétrahydro-5H-indolizin-8-carboxylates de méthyle de formule générale (VIIa), dans lesquels Het est tel que défini précédemment. Le couplage des 3-hétéroaryl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-carboxylates de méthyle (VIIa), ou des acides 3-hétéroaryl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-carboxyliques (VIIb) avec des amines hétéroaromatiques Het'NH₂, dans lequel Het' est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule générale (I) dans lesquels X représente C(O)-NH.



15

Schéma 3

La synthèse des triflates éthyléniques de formule générale (VI), dans lesquels Het est tel que défini précédemment, peut être avantageusement réalisée dans le cadre de l'invention en opérant selon le schéma (3), notamment dans les conditions décrites dans Chem. Comm. 2008, 47, 6330-6332, par action d'une base organique lithiée, telle que le diisopropylamidure de lithium, à une température voisine de -78°, sur une cétone de formule générale (IV), dans laquelle Het est tel que défini précédemment, en solution dans un solvant tel que le tétrahydrofurane (THF). A la solution d'énolate de lithium intermédiaire ainsi formée, maintenue à température voisine de -78°, est ajoutée une solution d'agent de triflation, tel que le N-phényl(bistrifluorométhanesulfonimide) en solution dans un solvant tel que le THF.

25

La synthèse des esters de méthyle (VIIa) ou des acides (VIIb) 3-hétéroaryl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-carboxylique peut être avantageusement réalisée dans le cadre de l'invention en opérant en deux ou trois étapes selon le schéma (3) à partir des triflates éthyléniques correspondants de formule générale (VI):

- 5 ○ par une réaction de carbonylation dans le méthanol, catalysée par un complexe de palladium tel que l'acétate de palladium en présence de ligand de type phosphine tel que 1,3-diphénylphosphinopropane ou le 1,1'-
10 bis(diphénylphosphino)ferrocène, dans un solvant tel que le méthanol ou un mélange de méthanol et de DMF, dans un autoclave sous une pression de monoxyde carbone comprise entre 2 et 20 bars, à une température comprise entre l'ambiante et 100°, pour conduire intermédiairement aux esters méthyliques d'acides 3-
15 hétéroaryl-6,7-dihydro-5H-indolizin-8-carboxyliques,
 - 20 ○ puis par réduction sélective des esters méthyliques d'acides 3-hétéroaryl-6,7-dihydro-5H-indolizin-8-carboxyliques en esters de méthyle d'acides 3-hétéroaryl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-carboxyliques, soit par le diiodure de samarium dans un solvant aprotique polaire, tel que le THF ou un mélange de THF et d'HMPA, dans les conditions décrites par G. Molander dans Organic Reaction 46 (1994), soit par action de 1 à 10 bars d'hydrogène en présence d'un catalyseur au palladium, tel que palladium sur charbon (de 3 à 10%), dans un solvant tel que le THF ou l'hexane à
25 une température comprise entre l'ambiante et 50°,
 - 30 ○ suivie éventuellement de l'hydrolyse de l'ester méthylique de l'acide 6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one-3-carboxylique (IIIa) en acide 6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one-3-carboxylique (IIIb), par action d'une base telle que l'hydroxyde de sodium, de potassium ou de lithium, dans un solvant tel que le méthanol aqueux ou le dioxane aqueux à une température comprise entre 0° et le reflux du mélange réactionnel.

Selon le schéma (3), la synthèse des produits de formule générale (I), dans lesquels Het et Het' sont tels que décrits précédemment et X représente C(O)-NH, est effectuée par couplage d'un ester de formule générale (VIIa) ou d'un
5 acide de formule générale (VIIb), dans lesquelles Het est tel que décrit précédemment, avec une amine hétéroaromatique Het'-NH₂, dans laquelle Het' est tel que décrit précédemment. Il est particulièrement avantageux d'activer cet acide à l'aide d'un agent de couplage connu de l'homme de l'art, tel que le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI) en
10 présence de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT), du tétrafluoroborate de o-((éthoxy-carbonyl)cyanométhylèneamino)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (TOTU) ou de l'hexafluorophosphate de o-(1H-benzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (HBTU).

Les produits de formule générale (I), dans lesquels Het et Het' sont tels que
15 décrits précédemment et X représente C(O)-NH sont généralement obtenus sous forme racémique, dont les énantiomères peuvent être dédoublés par Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) sur support chiral.

Les amines hétéroaromatiques Het'-NH₂, dans lesquelles Het' est tel que décrit
20 précédemment, sont soit commerciales, soit obtenues comme décrit dans la littérature, soit préparées par l'une quelconque des méthodes générales connues de l'homme de l'art, telles que celles décrites dans Comprehensive Organic Chemistry, par D. H.R. Barton et al. (Pergamon Press) ou Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) ou Heterocyclic Compounds (Wiley
25 Intersciences)..

La présente invention a ainsi notamment pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I), tels que définis ci-dessus dans les schémas (1), (2) et (3), réalisé selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier et
30 notamment selon les méthodes de synthèse décrites ci-dessus.

La présente invention a ainsi notamment pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I), tel que défini ci-dessous :

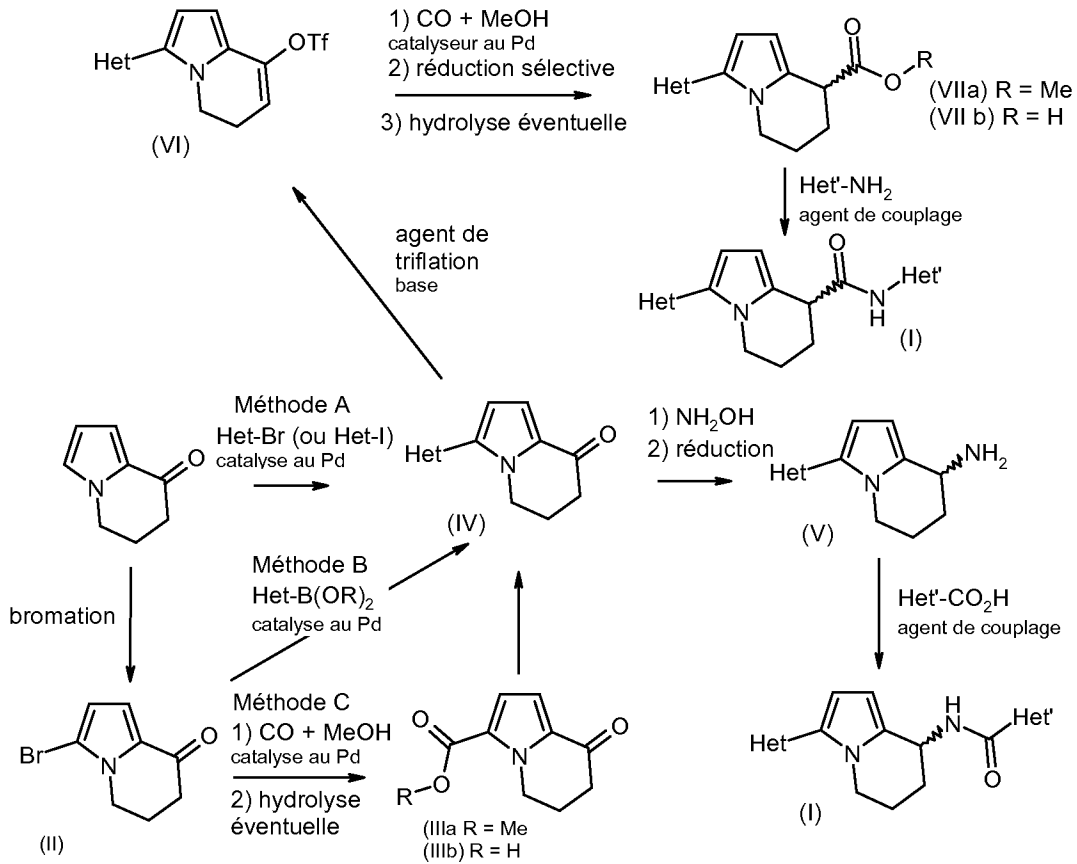


Schéma général de synthèse des produits de formule (I)

5 dans lequel les substituants Het et Het' ont les significations indiquées pour les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, les autres substituants ayant les significations indiquées dans le schéma ci-dessus.

Un tel schéma général est réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier et notamment selon les méthodes de synthèse décrites pour

10 les

schémas (1), (2) et (3) ci-dessus.

La présente invention a ainsi notamment pour objet les procédés décrits ci-dessus de qui peuvent être ainsi utilisés pour la synthèse des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus

15

Les produits objet de la présente invention sont doués de propriétés pharmacologiques intéressantes: on a constaté qu'ils possédaient notamment

des propriétés inhibitrices des activités des protéines chaperones et notamment de leurs activités ATPasiques.

Parmi ces protéines chaperones, on cite notamment la chaperone humaine HSP90.

- 5 Les produits répondant à la formule générale (I) tels que définis ci-dessus présentent ainsi une activité inhibitrice de la chaperone Hsp90 importante.

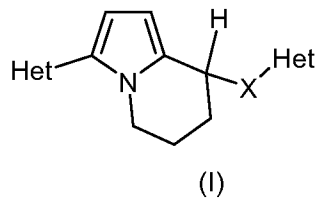
Des tests donnés dans la partie expérimentale ci-après illustrent l'activité inhibitrice de produits de la présente invention vis-à-vis de telles protéines chaperones.

- 10 Ces propriétés rendent donc les produits de formule générale (I) de la présente invention utilisables comme médicaments pour le traitement de tumeurs malignes.

Les produits de formule (I) peuvent également être utilisés dans le domaine vétérinaire.

- 15 L'invention a donc pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus.

La présente invention a notamment pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus :



- 20 dans lesquels :

Het représente un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé – de type dihydro ou tétrahydro – mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi N, O ou S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1 ou R'1 identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,

- 25 X représente NH-CO ou CO-NH

Het' représente un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé – de type dihydro ou tétrahydro – mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi N, O ou S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1 ou R'1 identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,

5 R1 et/ou R'1 sont dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)₂, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO₂-alkyl, S(O)₂-NHalkyl, S(O₂)-N(alkyl)₂, tous les radicaux alkyle, alkoxy et alkylthio étant eux-mêmes

10 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino et dialkylamino ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que

15 minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule (I).

L'invention a particulièrement pour objet l'application à titre de médicaments, des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dont le nom suit :

20 - N-(3-quinoléin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-yl)-amide de l'acide 1H-pyrrolo-[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables dudit produits de formule (I).

25 Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formule générale (I).

Ces compositions peuvent être présentées sous forme de solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif
5 peut être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

10 La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg par jour chez l'homme, par voie orale.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à inhiber
15 l'activité de protéines chaperones et notamment d'Hsp90.

La présente invention concerne ainsi particulièrement l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine chaperone est HSP90.

20 La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine chaperone de type Hsp90 et notamment une telle maladie chez un mammifère.

25 La présente invention concerne l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie appartenant au groupe suivant: les maladies neurodégénératives telles que la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, l'ischémie
30 cérébrale focale, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques et la sclérose latérale amyotrophique, la malaria, les filarioses de Brugia et de Bancroft, la

toxoplasmose, les mycoses résistantes aux traitements, l'hépatite B, l'hépatite C, le virus de l'Herpes, la dengue (ou grippe tropicale), l'atrophie musculaire spinale et bulbaire, désordres de la prolifération de cellules mésangiales, thromboses, rétinopathies, psoriasis, dégénération musculaire, maladies en

5 oncologie, cancers.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des maladies en oncologie.

10 La présente invention concerne particulièrement l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers.

15 Parmi ces cancers, la présente invention s'intéresse tout particulièrement au traitement des tumeurs solides et au traitement de cancers résistants aux agents cytotoxiques.

La présente invention concerne ainsi notamment l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour

20 la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers parmi lesquels les cancers du poumon, du sein et de l'ovaire, les glioblastomes, les leucémies myéloïdes chroniques, les leucémies lymphoblastiques aiguës, les cancers de la prostate, du pancréas et du colon, les mélanomes métastatiques, les tumeurs de la thyroïde et les carcinomes rénaux .

25 Aussi parmi les principales indications potentielles d'inhibiteurs d'Hsp90, peut-on citer, à titre non limitatif:

- les cancers du poumon « à non petites cellules », les cancers du sein, les cancers de l'ovaire et les glioblastomes qui surexpriment EGF-R ou HER2 ;

- les mélanomes métastatiques et les tumeurs de la thyroïde qui surexpriment la forme mutée de la protéine B-Raf ;
 - les cancers du sein, de la prostate, du poumon, du pancrès, du colon ou de l'ovaire qui surexpriment Akt ;
- 5
- les leucémies myéloïdes chroniques qui surexpriment Bcr-Abl ;
 - les leucémies lymphoblastiques aiguës qui surexpriment Flt-3 ;
 - les cancers de la prostate androgène-dépendants et androgène-indépendants ;
 - les cancers du sein estrogène-dépendants et estrogène-indépendants ;
 - les carcinomes rénaux qui surexpriment HIF-1a ou la protéine c-met mutée.
- 10
- La présente invention s'intéresse encore plus particulièrement au traitement du cancer du sein, du colon et des poumons.

- La présente invention concerne aussi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à la
- 15
- chimiothérapie de cancers.

A titre de médicaments selon la présente invention destinés à la chimiothérapie de cancers, les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou radiothérapie ou alternativement en association avec d'autres agents thérapeutiques.

- 20
- La présente invention concerne ainsi notamment les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie contre le cancer.

De tels agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux utilisés communément.

Comme exemples d'inhibiteurs connus de protéines kinases, on peut citer notamment la butyrolactone, le flavopiridol, la 2-(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine, l'olomucine, le Glivec ainsi que l'Iressa.

Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent ainsi également
5 être avantageusement utilisés en combinaison avec des agents anti-prolifératifs :
à titre d'exemples de tels agents anti-prolifératifs mais sans toutefois se limiter à
cette liste, on peut citer les inhibiteurs d'aromatase, les antiestrogènes, les
inhibiteurs de topoisomérase I, les inhibiteurs de topoisomérase II, les agents
actifs sur les microtubules, les agents d'alkylation, les inhibiteurs d'histone
10 désacétylase, les inhibiteurs de farnésyl transférase, les inhibiteurs de COX-2,
les inhibiteurs de MMP, les inhibiteurs de mTOR , les antimétabolites
antineoplastique, les composés du platine, les inhibiteurs de protéasome,
comme le Bortezomib, les inhibiteurs d'Histone Déacetylase (HDACs), comme le
SAHA, et notamment les inhibiteurs d'HDAC6, les composés faisant décroître
15 l'activité des protéines kinases et également les composés anti-angiogéniques,
les agonistes de la gonadoréline, les anti-androgènes, les bengamides, les
biphosphonates et le trastuzumab.

On peut citer ainsi à titre d'exemples, des agents anti-microtubules, comme les
taxoides, les epothilones, les vinka-alkaloïdes, des agents d'alkylation tels que
20 cyclophosphamide, des agents DNA-intercalant comme le cis-platinum, et
l'oxaliplatine, des agents interactifs sur topoisomérase comme la camptothécine
et dérivés, les anthracyclines comme l'adriamycine, des antimétabolites comme
le 5-fluorouracile et dérivés et analogues.

La présente invention concerne donc des produits de formule (I) comme
25 inhibiteurs de la chaperone Hsp90, lesdits produits de formule (I) étant sous
toutes les formes isomères possibles tautomères, racémiques, énantiomères et
diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et
organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement
acceptables desdits produits de formule (I) ainsi que leurs prodrogues.

30 La présente invention concerne particulièrement des produits de formule (I) tels
que définis ci-dessus comme inhibiteurs de HSP90.

Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être préparés par l'application ou l'adaptation de méthodes connues et notamment des méthodes décrites dans la littérature comme par exemple celles décrites par R.C.Larock dans: Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

- 5 Dans les réactions décrites ci-après, il peut être nécessaire de protéger des groupes fonctionnels réactifs tels que par exemple des groupements hydroxy, amino, imino, thio ou carboxy, quand ceux-ci sont désirés dans le produit final mais quand leur participation n'est pas souhaitée dans les réactions de synthèse des produits de formule (I). On peut utiliser des groupes protecteurs
10 conventionnels en accord avec les pratiques usuelles standard comme ceux décrits par exemple par T.W. Greene and P.G.M.Wuts dans "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples non limitatifs de produits de départ : d'autres produits de départ peuvent être trouvés dans le commerce
15 ou préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

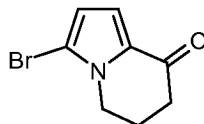
La présente invention a ainsi également pour objet la préparation de la 3-bromo-5,6-dihydro-5H-indolizin-8-one composé (II), de l'ester de méthyle de l'acide 5,6-dihydro-8-oxo-5H-indolizin-3-carboxylique, composé (IIIa), de l'acide 5,6-dihydro-8-oxo-5H-indolizin-3-carboxylique, composé (IIIb), et des amines de formule
20 générale (V), tels que définis ci-dessus, selon les méthodes décrites dans les schémas (1) et (2).

La présente invention a ainsi également pour objet la préparation des triflates éthyléniques de formule générale (VI), tels que définis ci-dessus, des esters de
25 méthyle et des acides de formules générales respectives (VIIa) et (VIIb), tels que définis ci-dessus, selon les méthodes décrites au schéma (3).

La présente invention a ainsi pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse, décrits au schéma général défini ci-dessus, tels que suit :

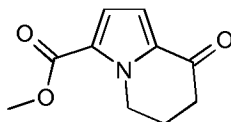
- 30 - la 3-bromo-5,6-dihydro-5H-indolizin-8-one composé (II),

46



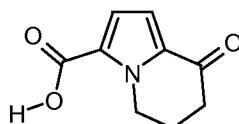
(II)

- l'ester de méthyle de l'acide 5,6-dihydro-8-oxo-5H-indolizin-3-carboxylique, composé (IIIa),



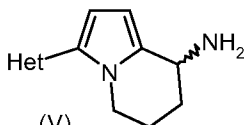
(IIIa)

5 - l'acide 5,6-dihydro-8-oxo-5H-indolizin-3-carboxylique, composé (IIIb):



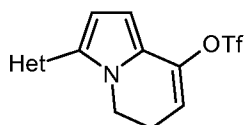
(IIIb)

- des amines de formule générale (V) :



(V)

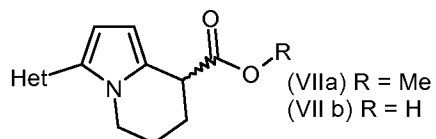
- des triflates éthyléniques de formule générale (VI) :



(VI)

10

- des esters de méthyle et des acides de formules générales respectives (VIIa) et (VIIb) :

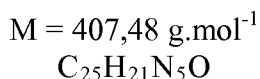
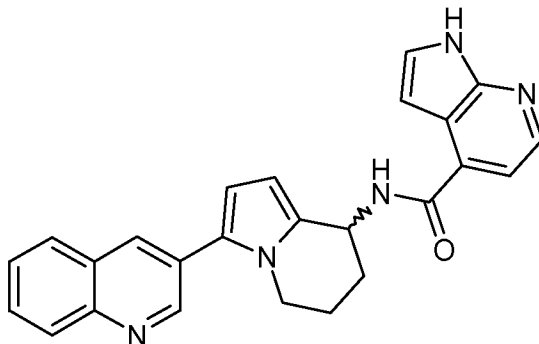


(VIIa) R = Me
(VII b) R = H

15 dans lesquels les substituants Het, et Het' ont les significations indiquées pour les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus.

L'exemple ci-dessous illustre, à titre non limitatif, le contenu de la présente invention :

Exemple 1 : N-[3-quinoléin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-yl]amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b] pyridine-4-carboxylique



5

Etape 1 : 3-bromo-5,6-dihydro-5H-indolizin-8-one

Dans un tricol de 100 mL, on dissout 4,4 g (32,5 mmoles) de 5,6-dihydro-5H-indolizin-8-one, qui peut être obtenue selon S. Gracia et coll, J. Org. Chem. 2009, 74(8), 3160-3163, dans 20 mL de pyridine, puis, après refroidissement à 0°, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 10,41 g (32,5 mmoles) de perbromure de pyridinium dans 30 mL de pyridine. Le milieu réactionnel est agité à 0° pendant 1 heure supplémentaire, puis coulé sur 250 mL d'eau glacée. Après extraction par 3 fois 250 mL d'acétate d'éthyle, lavage à l'eau, séchage sur sulfate de magnésium et évaporation sous pression réduite, on obtient 5,2 g d'une pâte orangée, qui est purifiée par flash-chromatographie sur 125 g de silice, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes. On obtient ainsi 3,85 g de 3-bromo-5,6-dihydro-5H-indolizin-8-one, sous forme d'un solide gris très clair dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 20
- CCM sur gel de silice : $R_f = 0,18$ (cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20)
 - Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO D6, δ en ppm) : 2,20 (quint, 2H, $J = 6 \text{ Hz}$) ; 2,5 (t, 2H, $J = 6 \text{ Hz}$) ; 4,05 (t, 2H, $J = 6 \text{ Hz}$) ; 6,41 (d, 1H, $J = 4 \text{ Hz}$) ; 6,85 (d, 1H, $J = 4 \text{ Hz}$).

25

Etape 2 : 3-quinoléin-3-yl-5,6-dihydro-5H-indolizin-8-one

Dans un réacteur micro-onde de 20 mL, on charge successivement 214 mg (1 mmole) de 3-bromo-5,6-dihydro-5H-indolizin-8-one, obtenue à l'étape 1, 265 mg (1,88 mmole) d'acide quinoléin-3-boronique, 73 mg (0,1 mmole) de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]palladium(II) et 1,303 g (4 mmoles) de carbonate de césium en suspension dans 9 mL de dioxane et 6 mL d'eau. Après 1 heure de chauffage au micro-onde à 115°, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 30 g de silice, en éluant avec un gradient de mélanges de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (de 70/30 à 50/50 en volumes). On obtient ainsi 109 mg de 3-quinoléin-3-yl-5,6-dihydro-5H-indolizin-8-one, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,12 (cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20)
- Spectre de RMN 1H (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,38 (quint, 2H, J = 6,0 Hz) ; 2,75 (t, 2H, J = 6,0 Hz) ; 4,30 (t, 2H, J = 6,0 Hz) ; 6,59 (d, 1H, J = 4,0 Hz) ; 7,25 (d, 1H, J = 4,0 Hz) ; 7,70 (m, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 7,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz) ; 8,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz) ; 8,29 (d, 1H, J = 2,0 Hz) ; 9,10 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

La 3-quinoléin-3-yl-5,6-dihydro-5H-indolizin-8-one peut également être obtenue, en une seule étape, directement à partir de la 5,6-dihydro-5H-indolizin-8-one, en opérant selon S. Gracia et coll, J. Org. Chem. 2009, 74(8), 3160-3163, cependant les rendements obtenus sont faibles et peu reproductibles (de 11 à 26%).

Etape 3 : oxime de la 3-quinoléin-3-yl-5,6-dihydro-5H-indolizin-8-one

Dans un tricol de 50 mL, 500 mg (1,906 mmole) de 3-quinoléin-3-yl-6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one sont dissous dans 20 mL d'éthanol. On ajoute alors 782 mg (9,53 mmoles) d'acétate de sodium et 397 mg (5,718 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18h puis chauffé à 50°C pendant 2h. Le mélange est concentré sous vide et 50 ml d'eau sont ajoutés. Le solide formé est essoré sur verre fritté puis lavé à l'eau (3 x 10mL), lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (3 x 10mL)

puis à nouveau à l'eau (3 x 10 mL) et enfin avec quelques gouttes d'éthanol puis d'oxyde de diisopropyle. Il est séché sous vide à l'étuve à 50°C pendant 4h. On obtient ainsi 498 mg d'oxime de la 3-quinoléin-3-yl-5,6-dihydro-5H-indolizin-8-one, en mélange 60/40 des isomères Z et E, sous forme d'une pâte écrue dont la caractéristique est la suivante :

- 5
- Spectre de RMN 1H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,12 et 2,20 (quint, 2H, J = 6,0 Hz) ; 2,78 et 2,98 (t, 2H, J = 6,0 Hz) ; 4,20 (m, 2H) ; 6,52 et 6,30 (d, 1H, J = 4,0 Hz) ; 6,85 et 7,58 (d, 1H, J = 4,0 Hz) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,78 (m, 1H) ; 7,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz) ; 8,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz) ; 8,22 (d, 1H, J = 2,0 Hz) ; 9,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz).
- 10

Etape 4 : 3-quinoléin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-ylamine.

On dissout 449 mg (1,619 mmole) d'oxime de la 3-quinoléin-3-yl-6,7-dihydro-5H-indolizin-8-one dans 15 mL de THF et 15 ml d'éthanol dans un autoclave sous argon, puis on ajoute 350 mg de Nickel de Raney et l'autoclave est purgé 3 fois à l'argon puis 3 fois à l'hydrogène. Le mélange est chauffé à 60°C sous 1 bar d'hydrogène pendant 8 heures. Le milieu est ramené à température ambiante après 3 purges à l'argon, puis récupéré par aspiration et filtré sur verre fritté colmaté au clarcel. Le catalyseur est lavé plusieurs fois avec de l'éthanol puis le filtrat est concentré sous vide. Il est ensuite repris avec quelques gouttes d'oxyde de diisopropyle, on obtient ainsi 412 mg de 3-quinoléin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-ylamine, de pureté voisine de 90%, sous forme d'un solide jaune, dont la caractéristique est la suivante :

- 15
- Spectre de RMN 1H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,00 (m, 2H) ; 2,38 (m, 2H) ; 4,05 (m, 2H) ; 4,40 (t, 1H, J = 6,0 Hz) ; 6,50 (m, 2H) ; 7,62 (m, 1H) ; 7,75 (m, 1H) ; 7,82 (d, 1H, J = 8,0 Hz) ; 8,12 (d, 1H, J = 8,0 Hz) ; 8,18 (d, 1H, J = 2,0 Hz) ; 9,05 (d, 1H, J = 2,0 Hz).
- 25

Etape 5 : N-[3-quinoléin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-yl]amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

30

362 mg (1,375 mmole) de 3-quinoléin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-ylamine sont dissous dans 20 mL de DMF. On ajoute alors successivement 290 mg (1,513 mmole) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 204,5 mg (1,513 mmole) de 1-hydroxybenzotriazole et 223 mg (1,375 mmole) d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, qui peut-être obtenu selon WO 2003/000688). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 20 h. Le milieu réactionnel est concentré sous vide et 80 mL d'eau sont coulés à température ambiante. Le précipité formé est essoré sur verre fritté. Il est ensuite lavé à l'eau (3 x 20 mL), puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (3 x 5 mL) puis à nouveau à l'eau (3 x 10 mL). Le précipité est enfin lavé avec quelques gouttes d'oxyde de diisopropyle. Un solide marron est obtenu qui est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) puis repris dans 2 mL d'acétate d'éthyle. Les cristaux formés sont filtrés et lavés à l'oxyde de diisopropyle, on obtient ainsi 268 mg de N-[3-quinoléin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-yl]amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b] pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide jaune pâle, dont la caractéristique est la suivante :

- Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,38 (m, 2H) ; 2,50 (m, 2H) ; 4,15 (m, 2H) ; 5,70 (m, 1H) ; 6,42 (d, 1H, J = 4,0 Hz) ; 6,55 (d, 1H, J = 4,0 Hz) ; 6,88 (d, 1H, J = 8,1 Hz) ; 7,02 (d, 2H, J = 4,0 Hz) ; 7,59 (d, 1H, J = 4,0 Hz) ; 7,62 (d, 1H, J = 6,1 Hz) ; 7,80 (m, 1H) ; 7,93 (m, 1H) ; 8,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz) ; 8,42 (d, 1H, J = 6,1 Hz) ; 8,48 (d, 1H, J = 2,0 Hz) ; 8,55 (d, 1H, J = 8,1 Hz) ; 9,20 (d, 1H, J = 2,0 Hz) ; 9,90 (s, 1H).

Exemple 2 : composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 1 0,2 g
Excipient pour un comprimé terminé à..... 1 g
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

La présente invention comprend également toutes les compositions pharmaceutiques préparées avec tout produit de formule (I) selon la présente invention

- 5 Tests biologiques permettant de caractériser biologiquement les produits de l'invention :

1) Activité biochimique :

L'activité biochimique des composés peut être notamment évaluée par le test
10 « Hsp82/ATPase » décrit ci-dessous :

Le phosphate inorganique libéré au cours de l'hydrolyse de l'ATP par l'activité ATPasique de Hsp82 est quantifié par la méthode du vert Malachite. En présence de ce réactif, il y a formation du complexe phosphate inorganique-molybdate-vert de malachite qui absorbe à une longueur d'onde de 620nm.

- 15 Les produits à évaluer sont incubés dans un volume réactionnel de 30 μ l, en présence de 1 μ M Hsp82 et de 250 μ M de substrat (ATP) dans un tampon composé de 50mM Hepes-NaOH (pH 7.5), 1mM DTT, 5mM MgCl₂ et 50mM KCl à 37 °C pendant 60min. Parallèlement, une gamme de phosphate inorganique comprise entre 1 à 40 μ M est constituée dans le même tampon. L'activité
20 ATPasique est ensuite révélée par l'addition de 60 μ l du réactif biomol green (Tebu). Après 20min d'incubation à température ambiante, l'absorbance des différents puits est mesurée à l'aide d'un lecteur de microplaque à 620nm. La concentration en phosphate inorganique de chaque échantillon est alors calculée à partir de la courbe d'étalonnage. L'activité ATPasique d'Hsp82 est exprimée en
25 concentration de phosphate inorganique produit en 60 minutes. L'effet des divers produits testés est exprimé en pourcentage d'inhibition de l'activité ATPasique. La formation d'ADP due à l'activité ATPasique de Hsp82 a été utilisée pour mettre au point une autre méthode d'évaluation de l'activité enzymatique de cette
30 enzyme par application d'un système de couplage enzymatique faisant intervenir la pyruvate kinase (PK) et la lactate deshydrogensase (LDH). Dans cette méthode spectrophotométrique de type cinétique, la PK catalyse la formation d'ATP et de pyruvate à partir de phosphoenol-pyruvate (PEP) et de l'ADP produit

par Hsp82. Le pyruvate formé, substrat de la LDH, est ensuite transformé en lactate en présence de NADH. Dans ce cas, la diminution de la concentration en NADH, mesurée par la diminution de l'absorbance à la longueur d'onde de 340nm est proportionnelle à la concentration en ADP produit par Hsp82.

- 5 Les produits testés sont incubés dans un volume réactionnel de 100µl de tampon composé de 100mM Hepes-NaOH (pH 7.5), 5mM MgCl₂, 1mM DTT, 150mM KCl, 0.3mM NADH, 2.5mM PEP et 250µM ATP. Ce mélange est pré-incubé à 37°C pendant 30 minutes avant addition de 3.77 unités de LDH et 3.77 unités de PK. La réaction est initiée par addition du produit à évaluer, en concentrations variables, et de Hsp82, à la concentration de 1µM. La mesure de l'activité enzymatique de Hsp82 est alors réalisée, en continu, dans un lecteur de microplaque, à 37°C, à la longueur d'onde de 340nm. La vitesse initiale de la réaction est obtenue par la mesure de la pente de la tangente à l'origine de la courbe enregistrée. L'activité enzymatique est exprimée en µM d'ADP formé par minute. L'effet des divers produits testés est exprimé en concentration inhibitrice 50% (IC₅₀) de l'activité ATPasique selon la codification ci-dessous :

A : IC₅₀ < 1µM

B : 1µM < IC₅₀ < 10µM

C : 10µM < IC₅₀ < 100µM

- 20 n.d. : non déterminé

2) Activité cellulaire :

L'activité cellulaire des composés peut être notamment évaluée par le test cellulaire phénotypique « SKBr3/HER2 » décrit ci-dessous :

- 25 Les cellules d'adénocarcinome mammaire SKBr3, surexprimant le récepteur tyrosine kinase Her2, proviennent de l'ATCC (HTB-30) et sont cultivées en milieu Mc Coy's 5A supplémenté avec 10% FBS et 1% L-glutamine.

- Les cellules sont ensemencées en plaque 12 puits à raison de 125000 cellules par puits sous 1ml de milieu complet. Le lendemain, les produits sont ajoutés à des concentrations variables. Après 24h d'incubation, les cellules sont trypsinées, lavées au PBS et incubées avec 100ng d'anticorps anti-Her2 couplé au PE (Phycoerythrin) (BD 340552) pendant 30 minutes à 4°C à l'abri de la lumière. La

fluorescence due à l'expression du récepteur Her2 à la surface des cellules est ensuite lue à l'aide d'un cytomètre en flux FACS Calibur (Becton-Dickinson). Le pourcentage d'inhibition de l'expression de Her2 en fonction des concentrations de produit testé est fitté en régression non linéaire (XLfit, équation 205) afin de mesurer une IC_{50} pour chaque produit.

L'activité des produits est codifiée comme suit :

A : $IC_{50} < 1\mu M$

B : $1\mu M < IC_{50} < 10\mu M$

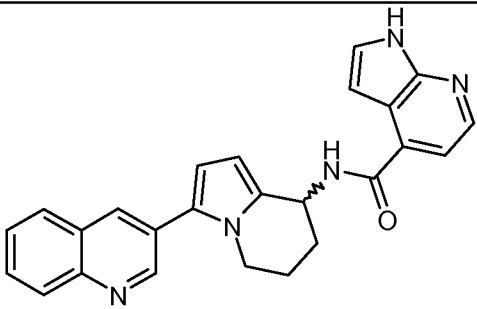
C : $10\mu M < IC_{50} < 100\mu M$

10 n.d. : non déterminé

Le tableau récapitulatif ci-dessous regroupe les activités biochimiques et cellulaires de composés représentatifs de l'invention.

15

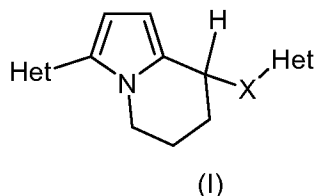
Tableau de résultats

Exemple #	Structure	Activité biochimique	Activité cellulaire
1			En cours

20

Revendications

1- Produits de formule (I) :



5 dans lesquels :

Het représente un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé – de type dihydro ou tétrahydro – mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi N, O ou S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1 ou R'1 identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,

10 X représente NH-CO ou CO-NH

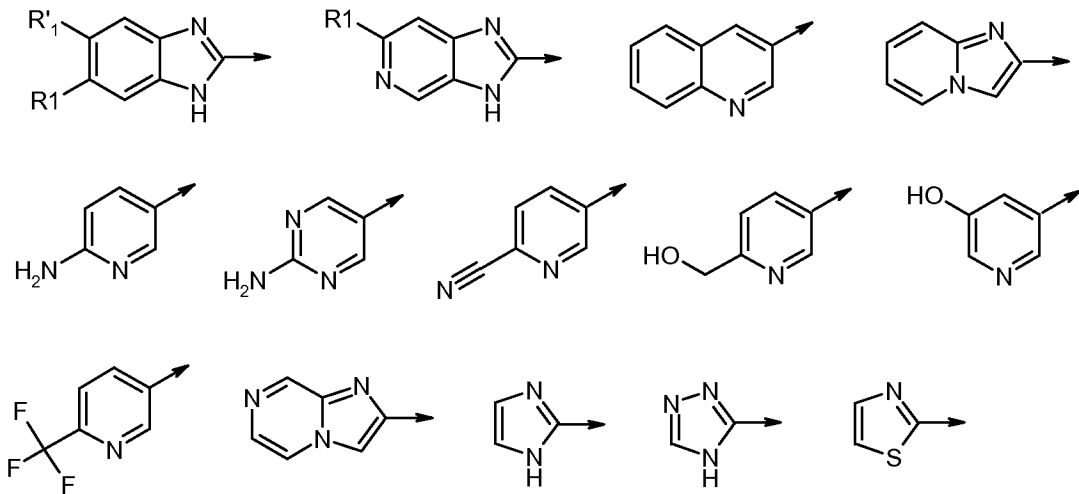
Het' représente un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé – de type dihydro ou tétrahydro – mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi N, O ou S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1 ou R'1 identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,

15 R1 et/ou R'1 sont dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)₂, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO₂-alkyl, S(O)₂-NHalkyl, S(O)₂-N(alkyl)₂, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes
20 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino et dialkylamino ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases
25 minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule générale (I).

2- Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels :

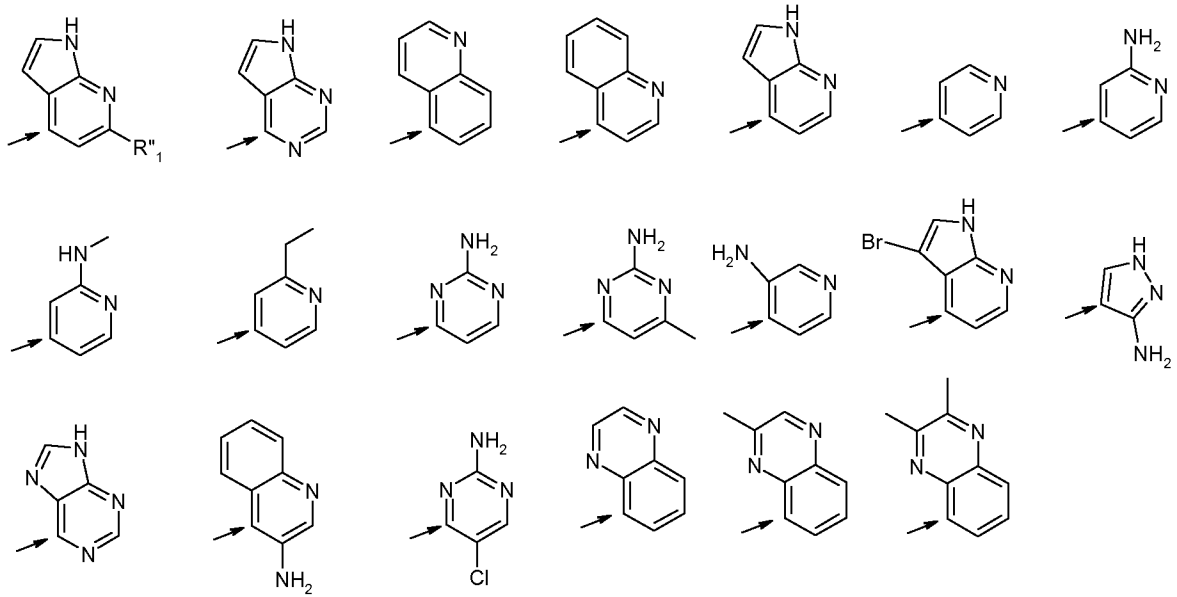
Het est choisi dans le groupe constitué par :



R₁ et/ou R'₁ est dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio (méthylthio), carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et CON(alkyl)₂, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO₂-alkyl, S(O)₂-NH(alkyl), S(O)₂-N(alkyl)₂, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino et dialkylamino ;

- 10 avec X et Het' ont les significations définis ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des
- 15 produits de formule (I).

3- Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 et 2 dans lesquels Het' est choisi dans le groupe constitué par :

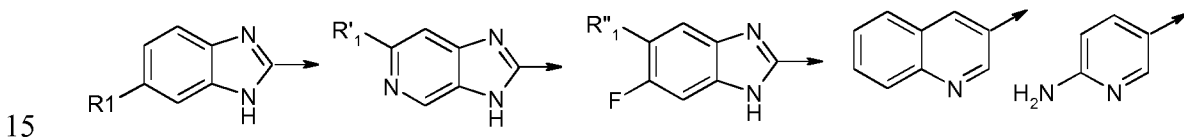


avec R'1 est dans le groupe constitué par F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe et O-(CH2)3-N(Me)2 ;

- 5 avec X et Het ont les significations définis ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule (I).
- 10

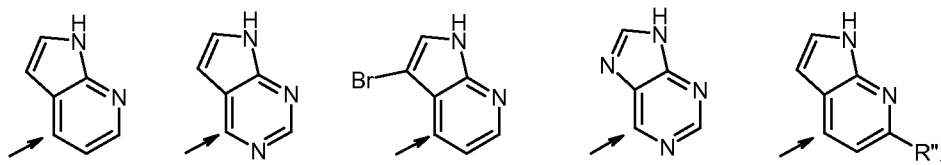
4- Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



X représente NH-C(O)

et Het' est choisi dans le groupe constitué par :



R1 est dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, CH₃, OH, OCH₃, OCF₃, CO₂Me, CONH₂, CONHMe, CONH-(CH₂)₃-OMe, CONH-(CH₂)₃-N(Me)₂, NHC(O)Me, SO₂NH₂, SO₂N(Me)₂ ;

5 R'1 est dans le groupe constitué par H, CONH₂, CONHMe et OMe ;

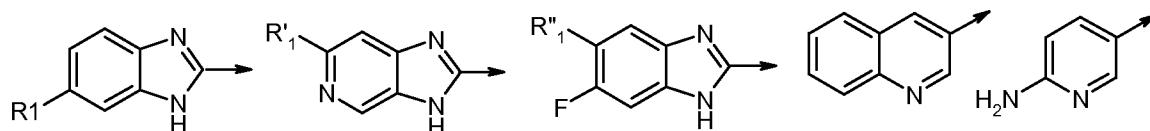
R''1 est dans le groupe constitué par F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH₂)₃-OMe et O-(CH₂)₃-N(Me)₂ ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que

10 comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule générale (I).

5- Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans lesquels:

Het est choisi dans le groupe constitué par :



avec :

20 R1 représente H, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, CH₃, OH, OCH₃, OCF₃, CO₂Me, CONH₂, CONHMe, CONH-(CH₂)₃-OMe, CONH-(CH₂)₃-N(Me)₂, NHC(O)Me, SO₂NH₂, SO₂N(Me)₂;

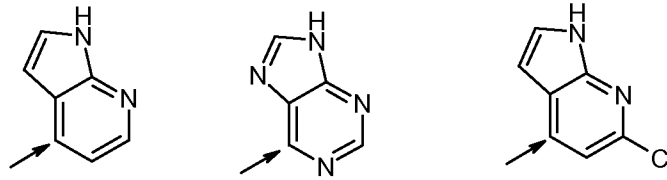
R'1 représente H, CONH₂, CONHMe et OMe;

R''1 représente F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH₂)₃-OMe et O-(CH₂)₃-N(Me)₂

25 ;

X représente NH-C(O)

et Het' est choisi dans le groupe constitué par :



ainsi que leurs prodrogues, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles tautomères, racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou
 5 avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

6- Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dont le nom suit :

- N-(3-quinoléin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizin-8-yl)-amide de l'acide 1H-pyrrolo-[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques dudit produits de formule (I).

7- Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis dans les
 15 revendications précédentes, caractérisé par le schéma général ci-après :

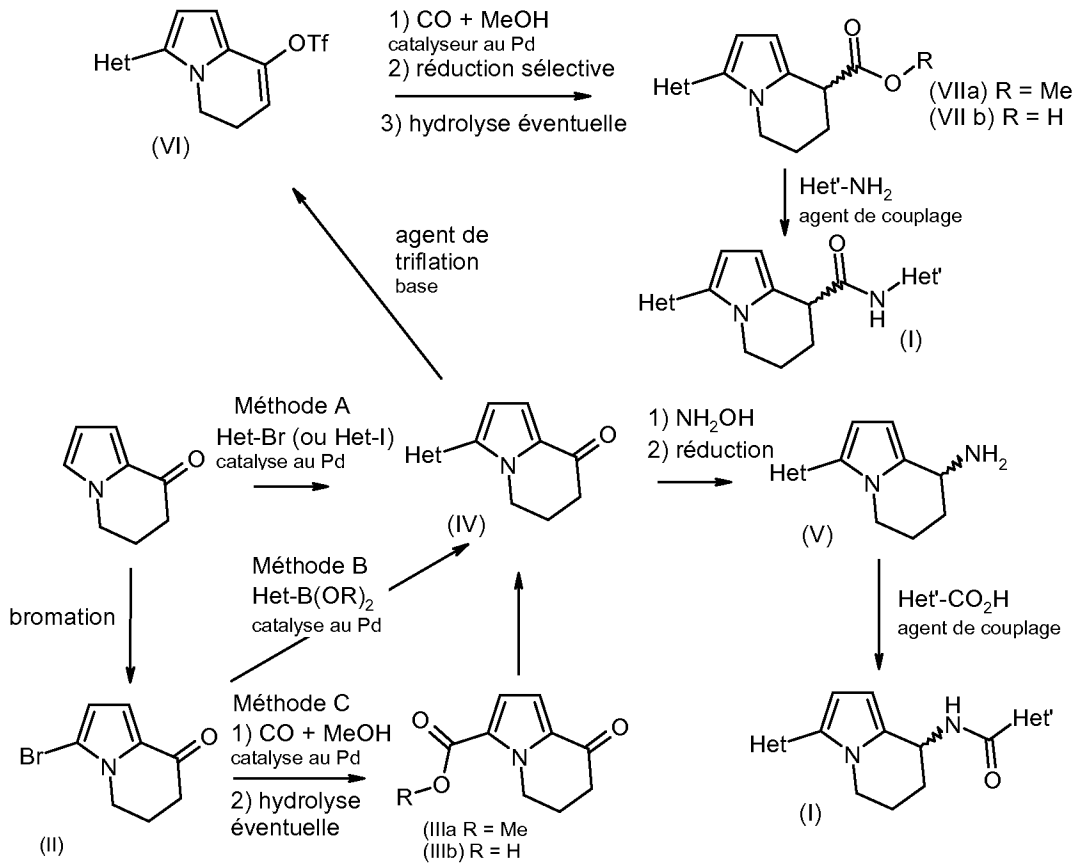


Schéma général de synthèse des produits de formule (I)

5 dans lequel les substituants Het, et Het' ont les significations indiquées pour les produits de formule (I) tels que définis dans les revendications précédentes, les autres substituants ayant les significations indiquées dans le schéma ci-dessus.

8- A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 6, ainsi que leurs prodrogues, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéro-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

9- A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 6, ainsi que leurs prodrogues, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et

diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

5 **10-** Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis aux revendications 8 ou 9.

11- Compositions pharmaceutiques selon la revendication précédente caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments, en particulier pour la chimiothérapie de cancers.

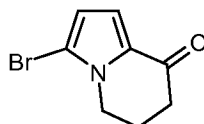
10 **12-** Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers.

15 **13-** Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes comme inhibiteurs de HSP90, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et/ou isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) ainsi que leurs

20

14- A titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse décrits au schéma général de la revendication 8 tels que suit :

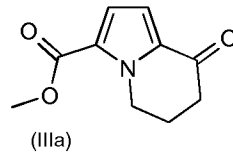
- la 3-bromo-5,6-dihydro-5H-indolizin-8-one composé (II),



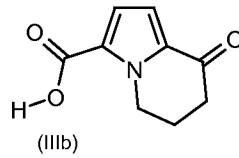
(II)

25 - l'ester de méthyle de l'acide 5,6-dihydro-8-oxo-5H-indolizin-3-carboxylique, composé (IIIa),

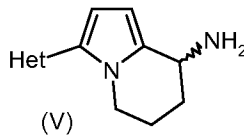
61



- l'acide 5,6-dihydro-8-oxo-5H-indolizin-3-carboxylique, composé (IIIb):

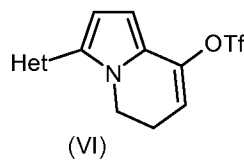


- des amines de formule générale (V) :

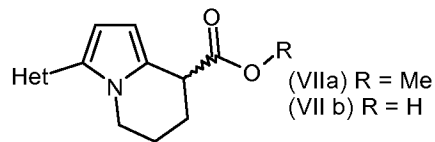


5

- des triflates éthyléniques de formule générale (VI) :



- des esters de méthyle et des acides de formules générales respectives (VIIa) et (VIIb) :



10

dans lesquels les substituants Het, et Het' ont les significations indiquées pour les produits de formule (I) tels que définis dans les revendications précédentes.