

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication : 3 000 493

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : 12 62932

51 Int Cl⁸ : C 07 D 471/04 (2013.01), A 61 K 31/4375, A 61 P 35/02, 35/00

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 28.12.12.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 04.07.14 Bulletin 14/27.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : ORIBASE PHARMA Société par actions simplifiée — FR.

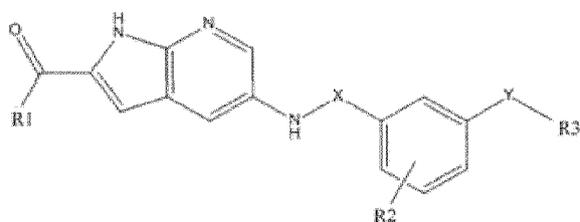
72 Inventeur(s) : CHEVE GWENAEL, DAYDE-CAZALS BÉNÉDICTE, FAUVEL BÉNÉDICTE, BORIES CEDRIC et YASRI ABDELAZIZ.

73 Titulaire(s) : ORIBASE PHARMA Société par actions simplifiée.

74 Mandataire(s) : CABINET REGIMBEAU Société civile.

54 NOUVEAUX INHIBITEURS DE PROTEINES KINASES.

57 La présente invention consiste en des composés de formule générale (I) : désordres du système immunitaire.



(I)

et/ou des sels, solvants, énantiomères, diastéréoisomères, pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, et sur des compositions les contenant.

La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), et leur application thérapeutique, en particulier pour en tant qu'inhibiteurs des protéines kinases qui sont impliquées dans de nombreuses pathologies comme par exemple le cancer ou les

FR 3 000 493 - A1



La présente invention concerne des composés de type inhibiteurs des protéines kinases, leur procédé de préparation et leur application thérapeutique.

Le dysfonctionnement/dérégulation des protéines kinases (PK) est à l'origine d'un nombre large et varié de pathologies incluant les maladies oncologiques, immunologiques, métaboliques et infectieuses. Ainsi, il existe un engouement
5 considérable pour le développement de petites molécules et de thérapies biologiques capables d'inhiber des protéines kinases pour le traitement de ces pathologies.

De nombreuses PK sont tout particulièrement dérégulées durant le processus de tumorigénèse. En conséquence, les PK sont des cibles très attractives pour le
10 développement de nouveaux médicaments anticancéreux. Parmi les stratégies développées, les inhibiteurs chimiques agissent généralement en bloquant la liaison de l'ATP ou du substrat de la PK. Une seconde stratégie consiste à développer des molécules biologiques (anticorps par exemple) ciblant soit la PK elle-même soit son
ligand naturel. Dans les tumeurs solides plus particulièrement, il est très rare qu'une
15 seule kinase soit à l'origine de la transformation des cellules saines en cellules tumorales. L'apparition de la maladie est multifactorielle impliquant la dérégulation de multiples voies de signalisation et de plusieurs PK.

Les thérapies multi-cibles utilisant une molécule unique (MTKI = "Multi-
20 Targeted Kinase Inhibitors") permettent de cibler et inhiber différentes voies de signalisation simultanément et sont ainsi plus efficaces qu'une thérapie spécifique. Les thérapies utilisant des molécules très spécifiques ont par ailleurs démontré de l'activité sur un nombre faible d'indications pathologiques alors que la plupart des tumeurs solides présentent une dérégulation de plusieurs voies de signalisation. Par exemple, la
25 combinaison d'inhibiteurs anti-VEGFR (ciblant les récepteurs tyrosine kinases des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire) et anti-PDGFR (ciblant les récepteurs tyrosine kinases des facteurs de croissance dérivés des plaquettes) entraîne une efficacité antitumorale cumulative (Potapova et al., Mol Cancer Ther 5, 1280–1289, 2006).

30 Le tissu tumoral n'est pas formé que de cellules tumorales. Une part importante de ce tissu consiste en un tissu connectif ou stroma, constitué de cellules stromales et de

la matrice extracellulaire produite par ces cellules. Les cellules stromales sont en majorité des fibroblastes, des cellules endothéliales et des macrophages. Les cellules stromales jouent un rôle important dans la carcinogénèse en régulant positivement ou en induisant des facteurs de croissance et leurs récepteurs, des molécules impliquées dans l'adhésion cellulaire, des cytokines, des chimiokines et des enzyme protéolytique (Hofmeister et al., *Immunotherapy* 57, 1–17, 2007; Raman et al., *Cancer Letters* 256, 137–165, 2007; Fox et al., *The Lancet Oncology* 2, 278–289, 2001).

Dans cet environnement, le récepteur VEGFR présent à la surface des cellules endothéliales et des cellules tumorales joue un rôle central dans le développement du cancer de part son implication dans l'angiogénèse (Cébe-Suarez et al., *Cell Mol Life Sci* 63, 601–615, 2006). De plus, les facteurs de croissance TGF- β , PDGF et FGF2 sécrétés par les cellules tumorales entraînent la transformation des fibroblastes normaux en fibroblastes associés à la tumeur. Les récepteurs de ces facteurs de croissance sont donc également des cibles d'intérêt pour développer de nouveaux inhibiteurs de kinases à visée anticancéreuse (Raman et al., 2007).

Par ailleurs, de nombreux résultats mettent en évidence qu'il existe un lien entre les voies de signalisation de l'EGFR et HER2, deux membres de la famille des kinases ERBB (récepteurs tyrosine kinase du facteur de croissance épithéliale) et l'angiogénèse dépendante du VEGF. Des études précliniques ont démontré que la signalisation ERBB induit des effets angiogéniques directs et indirects (Pennell and Lynch, *The Oncologist* 14, 399–411, 2009). L'induction des facteurs pro-angiogéniques tumoraux et l'angiogénèse tumorale indépendante d'EGFR serait également deux mécanismes utilisés par les cellules tumorales pour échapper et résister aux inhibiteurs spécifiques d'EGFR.

25

Les voies de signalisation principalement régulées par l'activation d'EGFR sont les voies PI3K, MAPK et Stat induisant la prolifération cellulaire, l'angiogénèse, l'inhibition de l'apoptose et la progression du cycle cellulaire. EGFR est surexprimée dans une grande variété de tumeurs solides comme les cancers du poumon, du sein, colorectal et de la tête et du cou (Cook and Figg, *CA Cancer J Clin* 60, 222–243, 2010). Par ailleurs, une expression élevée d'EGFR est également associée au processus

30

d'apparition des métastases, à une diminution du temps de survie et au faible pronostic chez les patients.

c-Src, une tyrosine kinase associée à la membrane, est impliquée dans un nombre important de voies de transduction du signal et présente des effets pléiotropiques sur les fonctions cellulaires. c-Src intègre et régule les signaux activés par plusieurs récepteurs tyrosine kinases transmembranaires, comme EGFR, PDGFR, IGF1R, VEGFR, HER2. Ensemble, ses activités modulent la survie, la prolifération, la motilité, l'adhésion, l'invasion cellulaire ainsi que l'angiogénèse (Brunton and Frame, *Curr Opin Pharmacol* 8, 427–432, 2008). La surexpression de c-Src ainsi qu'une augmentation de son activité sont observées dans plusieurs types de cancers incluant les cancers colorectal, gastro-intestinaux (hépatique, pancréatique, gastrique et œsophagien), du sein, ovarien et du poumon (Yeaman, *Nat Rev Cancer* 4, 470–480, 2004).

L'activation d'EGFR ou de KRAS dans les cancers entraînent également une activation de Raf à des taux élevés. De ce fait, inhiber la fonction kinase de Raf est une stratégie efficace pour le traitement de nombreux cancers initiés par des lésions impliquant EGFR et KRAS (Khazak et al., *Expert Opin. Ther. Targets* 11, 1587–1609, 2007).

En plus de l'activation de la voie de signalisation Raf dans les tumeurs, plusieurs études ont démontré que l'activation de la voie Ras-Raf-MAPK est une des étapes critiques de la vasculogénèse et de l'angiogénèse. Cette activation est induite par les récepteurs aux facteurs de croissance tels que VEGFR2, FGFR2 indiquant que l'inhibition de Raf représente également une excellente stratégie pour moduler l'angiogénèse et la vascularisation tumorale.

Alors que VEGFR, PDGFR, EGFR, c-Src et Raf sont des cibles de choix pour toucher simultanément les cellules tumorales et les cellules stromales, d'autres kinases comme FGFR agissent uniquement sur les cellules stromales et d'autres oncogènes agissent uniquement sur les cellules tumorales.

Les protéines kinases sont des composants essentiels de diverses voies de signalisation, incluant celles des cellules immunitaires. Initialement, un fort degré de sélectivité était préféré ; pourtant, avec le temps, l'utilisation des inhibiteurs touchant plusieurs kinases (multikinases) a augmenté. De plus, le spectre des maladies pour

lesquelles des inhibiteurs de kinases sont utilisés s'est étendu non seulement aux cancers mais également aux maladies immunitaires et inflammatoires. La première étape de la signalisation par les récepteurs de reconnaissance immunitaire est médiée pas les protéines tyrosine kinases de la famille Src. Les inhibiteurs multikinases ciblant des kinases impliquées dans les fonctions du système immunitaire sont donc des médicaments potentiels pour les maladies auto-immunes comme l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis et le syndrome inflammatoire de l'intestin (Kontzias et al., F1000 Medicine Reports 4, 2012)

Les protéines kinases mentionnées précédemment sont également des composants clé de plusieurs autres mécanismes physiologiques et pathologiques comme la neurodégénération et la neuroprotection (Chico et al., Nature Reviews Drug Discovery 8, 892–909, 2009), l'athérosclérose, l'ostéoporose, la résorption osseuse, la dégénérescence maculaire, la fibrose pathologique, la cystogénèse.

Dans le WO2010/092489 et documents brevets en relation, nous avons identifié plusieurs composés présentant des activités d'intérêt pour de telles applications thérapeutiques. Cependant, nous avons mis en évidence que certains de ces composés pouvait être optimisés en augmentant leurs propriétés en modifiant sélectivement des régions particulières et bien définies de leur structure. Pourtant, le mécanisme d'action de ces molécules sur les kinases n'avait pas été élucidé à la date du dépôt du WO2010/092489 et nous n'avions aucunement pressenti que nous pourrions obtenir des activités aussi élevées pour les structures présentées dans la présente invention.

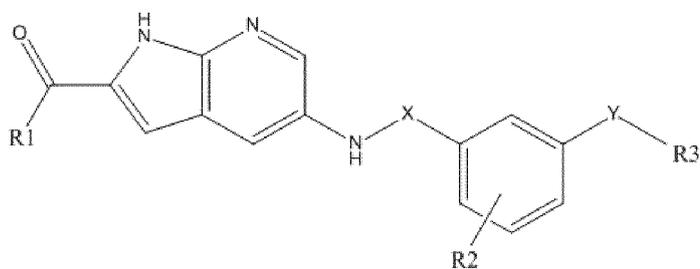
La présente invention a pour objectif de proposer de nouveaux inhibiteurs multikinases, ayant un squelette original, qui peuvent être utilisés en thérapie dans le traitement de pathologies associées à une dérégulation de protéines kinases incluant la cancérogénèse, les maladies immunitaires, inflammatoires, thrombotiques, neurodégénératives, osseuses, la dégénérescence maculaire, la fibrose, la cystogénèse.

Les inhibiteurs de la présente invention peuvent être utilisés pour le traitement de nombreux cancers et plus particulièrement dans le cas des cancers liquides comme les tumeurs hématologiques (leucémies) ou des cancers solides incluant mais sans

limitation les cancers des cellules squameuses, du poumon à petites cellules, du poumon à non petites cellules, gastrique, pancréatique, des cellules gliales comme le glioblastome et la neurofibromatose, cervical, ovarien, hépatique, de la vessie, du sein, colorectal, endométrial, des glandes salivaires, rénal, de la prostate, de la vulve, thyroïdien, les sarcomes, astrocytomes, mélanomes et une grande variété d'autres maladies hyperprolifératives.

Résumé de l'invention

La présente invention concerne des composés de formule générale (I):



(I)

dans laquelle,

- R1 représente un groupe alkyle en C₁ à C₆, un groupe hydroxyle, ou NR₄R₅,
- R4 et R5 sont indépendamment un atome d'hydrogène, et/ou un groupe alkyle en C₁ à C₆,
- X est un CH₂, C(S) ou C(O),
- R2 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₆, ou un atome d'halogène,
- Y représente un groupe choisi parmi HNC(O), HNC(S), HNSO₂, HNC(O)CH₂, HNC(S)CH₂, HNC(O)NH, HNC(S)NH, CH₂NHC(O), C(O)NH et C(O)NHCH₂, CH₂NHC(S), de préférence HNC(O),
- R3 est choisi parmi un groupe consistant en:
 - un aryle, de préférence un groupe phényle mono ou polysubstitué avec :
 - un groupe hydroxyle,
 - un atome d'halogène,
 - un groupe alkyle aminé en C₁ à C₆, de préférence un groupe alkyle aminé en C₁ à C₆ secondaire,
 - un groupe alkoxy en C₁ à C₆,

- une amine substituée par un hétéroaryle comme un thiazole, ou imidazole, ledit hétéroaryle éventuellement monosubstitué par un méthyle
- un groupe trifluoroalkoxy en C₁ à C₆, de préférence un trifluorométhoxy,
- un groupe alkyle, en C₁ à C₆, de préférence un méthyle ou isopropyle,
- un groupe trifluoroalkyle en C₁ à C₆, de préférence un trifluorométhyle,
- un groupe hétéroaryle comme un thiazole, ou imidazole éventuellement monosubstitué par un méthyle,
- un hétérocycle aliphatique, éventuellement substitué par un groupe méthyle, un groupe hydroxyle, un groupe amine, -NHCH₃, ou -N(CH₃)₂,
- un groupe alkyle substitué par un hétérocycle, dans lequel ledit hétérocycle est éventuellement substitué par un groupe méthyle, un groupe hydroxyle, un groupe amine, -NHCH₃, ou -N(CH₃)₂, ou
- le fragment:
- ou R₃ représente un groupe hétéroaryle de préférence choisi parmi le groupe dihydrobenzofurane, indole, benzodioxole, benzotriazole, pyridine éventuellement substitué avec un groupe alkyle, en C₁ à C₆, un groupe trifluoroalkyle en C₁ à C₆, un atome d'halogène et/ou un hydroxyle, ou
- un groupe cyclique non aromatique monosubstitué, de préférence un alkyle cyclique en C₃ à C₁₀ monosubstitué avec un hydroxyle, un halogène, un groupe alkyle aminé, un alkoxy en C₁ à C₆, un trifluoroalkoxy en C₁ à C₆, un groupe alkyle, un trifluoroalkyle en C₁ à C₆,

et/ou des sels, solvants, énantiomères, diastéréoisomères, pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, ou leurs mélanges.

Un autre aspect de la présente invention concerne un procédé de préparation des composés définis ici, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une des étapes suivantes:

- 5
- 10
- 15
- a) dans le cas où X est un CO, la liaison NH-CO est formée par des techniques de couplage peptidique avec un acide carboxylique aromatique de préférence substitué avec un groupe NO₂, de préférence en utilisant un carbodiimide ou un agent de couplage uronium, ou dans le cas où X représente un CH₂, la liaison NH-CH₂ est formée par une amination réductrice avec un aldéhyde aromatique substitué avec un groupe NO₂, de préférence en présence d'anhydride borique, et,
 - b) éventuellement, une réduction du groupe NO₂ en groupe NH₂, de préférence par hydrogénation, comme une hydrogénation catalytique par exemple en présence de palladium sur charbon sous une atmosphère contenant de l'hydrogène.

Un autre aspect de la présente invention concerne un procédé de préparation des composés définis ici, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une des étapes suivantes, de préférence après l'étape (a) et/ou (b) de la méthode ci-dessus:

- 20
- 25
- 30
- c₁) formation d'une urée dans le cas où Y est un groupement HNC(O)NH, en faisant réagir le composé obtenu dans l'étape b) avec un isocyanate,
 - c₂) formation d'une thiourée dans le cas où Y est un groupement HNC(S)NH, en faisant réagir le composé obtenu dans l'étape b) avec un isothiocyanate,
 - c₃) formation d'un sulfamide dans le cas où Y est un groupement HNSO₂, en faisant réagir le composé obtenu dans l'étape b) avec un sulfonyle halogéné ou sulfamyle halogéné, tel qu'un chlorure de sulfonyle or chlorure de sulfamyle,
 - c₄) formation d'un amide dans le cas où Y est un groupement HNC(O), en faisant réagir les composé obtenu dans l'étape b) avec un acide carboxylique, comme un chlorure d'acyle, ou

- c₅) formation d'un thioamide dans le cas où Y est un groupement HNC(S), en faisant réagir le composé obtenu dans l'étape c₄) avec le réactif de Lawesson,
- d) en option, saponification du produit obtenu, de préférence en utilisant du KOH.
- 5

La présente invention concerne également un composé comme défini ici caractérisé en ce qu'il est un médicament.

La présente invention concerne également un composé comme défini ici utilisé en tant qu'inhibiteur de kinases dans des pathologies comme les cancers plus particulièrement dans le cas des cancers liquides comme les tumeurs hématologiques (leucémies, désordres myéloprolifératifs aigus ou chroniques) ou des cancers solides incluant mais sans limitation les cancers des cellules squameuses, du poumon à petites cellules, du poumon à non petites cellules, gastrointestinal, pancréatique, des cellules gliales comme le glioblastome et la neurofibromatose, cervical, ovarien, hépatique, de la vessie, du sein, colorectal, endométrial, des glandes salivaires, rénal, de la prostate, de la vulve, thyroïdien, les sarcomes, astrocytomes, mélanomes, et toute autre maladie issue d'une dérégulation des protéines kinases préférentiellement les désordres immunologiques, maladies inflammatoires, maladies thrombotiques, maladies neurodégénératives, maladies osseuses, dégénérescence maculaire, fibrose, cystogénèse, maladies hyperproliférative.

10

15

20

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend comme principe actif un composé défini ici et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

25

Définitions

En règle générale, les termes et définitions suivantes sont utilisés:

L'expression « couplage peptidique » dans la présente invention désigne la réaction permettant de former un amide –NH-C(O)–. Les techniques utilisées dans cette réaction sont communes aux synthèses peptidiques, c'est-à-dire en activant un acide carboxylique pour permettre à une amine de réagir dessus. Donc, comme aucun peptide

30

n'est formé dans la présente invention, les réactions de couplage sont dérivées de la synthèse peptidique, et directement applicables à l'objet de la présente invention.

Les réactions de couplage peuvent être réalisées en employant un réactif de condensation comme le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ou le chlorhydrate du 1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC), c'est-à-dire un carbodiimide soluble dans l'eau, tétrafluoroborate du O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium (TBTU), hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytris(diméthylamino)phosphonium (BOP), hexafluorophosphate du O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,2,3-tétraméthyluronium (HATU), hexafluorophosphate du O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium (HBTU), tétrafluoroborate du O-benzotriazol-1-yl-tétraméthyle (TBTU), N-hydroxy-5-norbornene-2,3-dicarbodiimide, ou tout autre agent couplant dans un solvant tel que l'éther, l'acétone, le chloroforme, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle, le diméthylformamide (DMF), le tétrahydrofurane (THF), l'acétonitrile, le diméthylsulfoxyde (DMSO), la N-méthyl pyrrolidinone (NMP), en refroidissant avec de la glace ou à température ambiante, de préférence en présence d'un catalyseur d'acylation comme la diméthylaminopyridine (DMAP), la pyridine, la N-hydroxybenzotriazole (HOBt), la 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt), le N-hydroxysuccinimide et produit similaire.

Le terme C(O) est équivalent à « C=O ».

Le terme C(S) est équivalent à « C=S ».

L'expression « groupe alkyle » dans la présente invention désigne un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone, si cela n'est pas explicité. Des exemples de groupes alkyles couverts par l'objet de la présente invention sont les groupes méthyles, éthyles, propyles, butyles, *tert*-butyles, isopropyles, etc...

L'expression "groupe cycloalkyle" dans la présente invention désigne un groupe alkyle cyclique contenant 3 à 10 atomes de carbone. Des exemples de groupes cycloalkyles couverts par l'objet de la présente invention sont les groupes cyclopropyles, cyclobutyles, cyclopentyles, cyclohexyles, méthylcyclohexyles, etc...

L'expression "groupe aryle" dans la présente invention désigne un groupe cyclique aromatique (mono- ou poly-cyclique) contenant entre 2 et 10 atomes de carbone. Des

exemples de groupes aryles couverts par l'objet de la présente invention sont les groupes phényles, naphthyles, etc...

L'expression "groupe hétéroaryle" dans la présente invention désigne un groupe cyclique aromatique (mono- ou poly-cyclique) contenant entre 2 et 10 atomes de carbone et entre 1 et 3 hétéroatomes comme un azote, un oxygène ou un soufre. Des exemples de groupes hétéroaryles couverts par l'objet de la présente invention sont les groupes pyridines, thiophènes, thiazoles, imidazoles, pyrazoles, pyrroles, quinolines, indoles, pyridazines, quinoxalines, dihydrobenzofuranes, benzodioxole, benzotriazole, de préférence choisi parmi le groupe consistant en dihydrobenzofuranes, indoles, benzodioxole, benzotriazole, pyridines. En option le groupe hétéroaryle, et en particulier un des groupes hétéroaryles préférés, est substitué avec un groupe alkyle, en C₁ à C₆, un groupe trifluoroalkyle en C₁ à C₆, un atome d'halogène et/ou un hydroxyle.

L'expression "groupe cyclique non aromatique monosubstitué" dans la présente invention désigne un groupe hétérocyclique non aromatique monosubstitué.

L'expression "groupe hétérocyclique" dans la présente invention désigne un groupe cyclique contenant entre 2 et 10 atomes de carbone et entre 1 et 3 hétéroatomes, comme un azote, un oxygène ou un soufre. Les hétérocycles peuvent être saturés, c'est à dire aliphatiques, non-saturés, ou même aromatiques. Des exemples de groupes hétérocycliques couverts par l'objet de la présente invention sont les groupes pipérazinyle, morpholyle, tétrahydrofuranyle, pyridyle, thiazyle, imidazyle, pyrazyle, quinoxaline, dihydrobenzofuranyle, pyrrole, pyridazinyle, benzimidazyle, pyrimidinyle, 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridyle, etc...

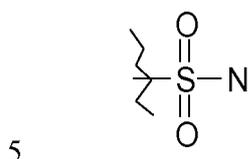
L'expression "hétérocycle aliphatique" dans la présente invention désigne un groupe cyclique aliphatique comportant un ou plusieurs hétéroatomes, comme les morpholine, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine.

L'expression "atome d'halogène" dans la présente invention désigne un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

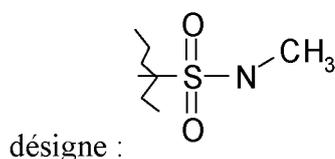
L'expression "groupe alkoxy" dans la présente invention désigne un groupe alkyle lié à un oxygène. Des exemples de groupes alkoxy couverts par l'objet de la présente invention sont les groupes méthoxy, éthoxy etc...

L'expression "groupe aryloxy" dans la présente invention désigne un groupe aryle lié à un atome d'oxygène. Des exemples de groupes aryloxy couverts par l'objet de la présente invention sont les groupes phényloxy, etc.

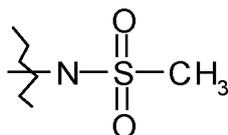
L'expression «groupe sulphonamide» dans la présente invention désigne :



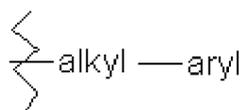
L'expression «groupe N-méthyle sulphonamide» dans la présente invention



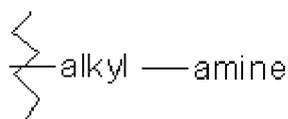
L'expression «groupe méthanesulphonamide» dans la présente invention désigne :



10 L'expression «groupe aralkyle» dans la présente invention désigne un groupe alkyle substitué avec un groupe aryle:



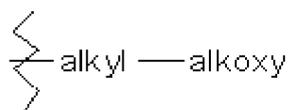
15 L'expression «groupe alkyle aminé en C₁ à C₆» ou «C₁-C₆ alkyle amine» dans la présente invention désigne un groupe alkyle en C₁ à C₆ substitué avec un groupe amine :



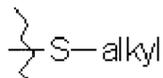
L'expression «groupe alkyle aminé en C₁ à C₆ secondaire» désigne une amine secondaire, c'est-à-dire substituée par deux groupements alkyles en C₁-C₆.

L'expression «groupe hydroxyle» dans la présente invention désigne : OH

20 L'expression «groupe alkoxyalkyle» dans la présente invention désigne un groupe alkyle, de préférence substitué avec un groupe alkoxy:



L'expression «groupe sulphanyle» dans la présente invention désigne :

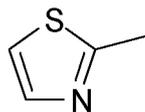


L'expression «groupe phényle substitué» dans la présente invention désigne un phényl mono- ou poly-substitué avec :

5

- un atome d'halogène,
- un groupe nitro $-(NO_2)$,
- un groupe cyano (CN),
- un groupe méthylthiazyle,

10

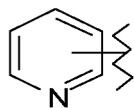


- un groupe alkoxy,
- un groupe aryloxy,
- un groupe alkyle,
- un groupe sulphonamide,
- un groupe N-méthyle sulphonamide,
- un groupe méthanesulphonamide,
- un groupe hétéroaryle,
- un group hydroxyle,
- un groupement amine tertiaire,
- un groupe -CONHalkyl,
- un groupe -NHCOalkyl.

15

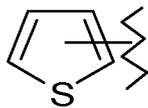
20

Le terme «pyridyle» dans la présente invention désigne un radical dérivé de la pyridine :

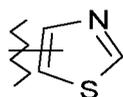


25

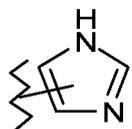
Le terme «thiophényle» dans la présente invention désigne un radical dérivé du thiophène :



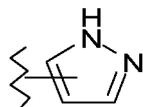
Le terme «thiazyle» dans la présente invention désigne un radical dérivé du thiazole :



5 Le terme «imidazyle» dans la présente invention désigne un radical dérivé de l'imidazole :

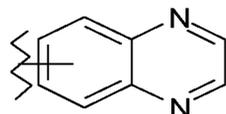


Le terme «pyrazyle» dans la présente invention désigne un radical dérivé du pyrazole :

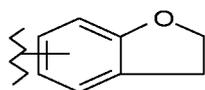


10

Le terme «quinoxaline» dans la présente invention désigne:

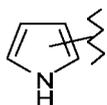


Le terme «dihydrobenzofuranyle» dans la présente invention désigne un radical dérivé du dihydrobenzofurane :

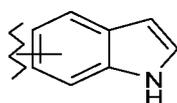


15

Le terme «pyrryle» dans la présente invention désigne un radical dérivé du pyrrole :

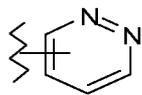


Le terme «indyle» dans la présente invention désigne un radical dérivé de l'indole :

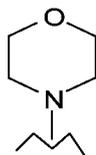


20

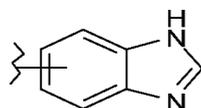
Le terme «pyridazinyle» dans la présente invention désigne un radical dérivé de la pyridazine :



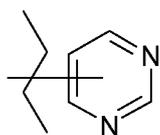
Le terme «N-morpholyle» dans la présente invention désigne un radical dérivé de la morpholine :



- 5 Le terme «benzimidazyle» dans la présente invention désigne un radical dérivé du benzimidazole :

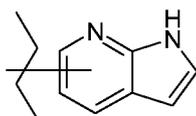


Le terme «pyrimidinyle» dans la présente invention désigne un radical dérivé de la pyrimidine :



10

L'expression "1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridyl" dans la présente invention désigne un radical dérivé de la 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine:



- 15 L'expression « composition pharmaceutique » dans la présente invention désigne toute composition consistant en une dose efficace d'un composé de l'invention et au moins un excipient acceptable pharmaceutiquement. De tels excipients sont sélectionnés, en fonction de la forme pharmaceutique et de la méthode désirée d'administration, à partir des excipients usuellement connus par l'homme du métier.

- 20 L'expression « sels acceptables pharmaceutiquement » dans la présente invention signifie que tous les sels des composés de l'invention acceptables pharmaceutiquement sont inclus dans l'objet de l'invention, en particulier les sels d'acides faibles et de bases faibles, comme par exemple les sels de chlorhydrate, les sels de bromhydrate, les sels trifluoroacétates etc...

L'expression « mélanges d'énantiomères » dans la présente invention désigne tout mélange d'énantiomères. Le mélange peut être racémique, c'est-à-dire 50/50% de chaque énantiomère en poids (w/w), ou non racémique, c'est-à-dire enrichi en l'un ou l'autre des énantiomères de telle sorte que les ratios w/w sont compris entre 50/50% et 75%/25%, entre 75/25% et 90/10% ou supérieur à 95% pour l'un des 2 énantiomères en comparaison avec l'autre.

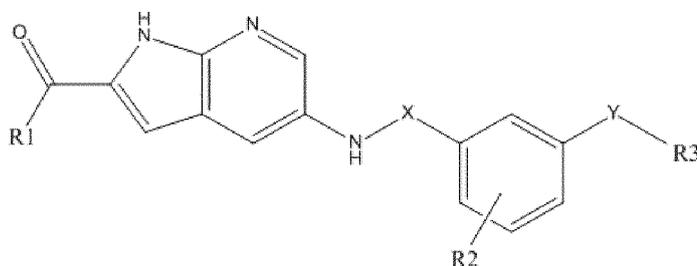
L'expression « mélanges de diastéréoisomères » dans la présente invention désigne tout mélange de diastéréoisomères quel que soit la proportion.

L'expression « traitement » s'applique à tous types d'animaux, de préférence les mammifères et plus préférentiellement aux humains. Dans le cas du traitement d'un animal non humain, l'expression référera à un traitement vétérinaire.

Description détaillée

Produits

La présente invention concerne de préférence des composés de formule (I) suivante :



(I)

caractérisés en ce que :

- R1 est un groupe alkyle en C₁ à C₆, un groupe hydroxyle, ou NR₄R₅,
- R₄ et R₅ sont indépendamment un atome d'hydrogène, et/ou groupe alkyle en C₁ à C₆,
- X est un CH₂, C(S) ou C(O),
- R₂ est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₆, ou un atome d'halogène,
- Y est choisi parmi le groupe consistant en HNC(O), HNC(S), HNSO₂, HNC(O)CH₂, HNC(S)CH₂, HNC(O)NH, HNC(S)NH, CH₂NHC(O), C(O)NH et C(O)NHCH₂, CH₂NHC(S), de préférence HNC(O),

- R3 est choisi dans le groupe constitué de :

- un aryle, de préférence un groupe phényle mono ou polysubstitué avec :

- un groupe hydroxyle,

- un atome d'halogène,

5 - un groupe alkyle aminé en C₁ à C₆, de préférence l'amine est secondaire,

- un groupe alkoxy en C₁ à C₆,

- un groupe trifluoroalkoxy en C₁ à C₆, de préférence trifluorométhoxy,

10 - un groupe alkyle en C₁ à C₆, de préférence un méthyle ou isopropyle,

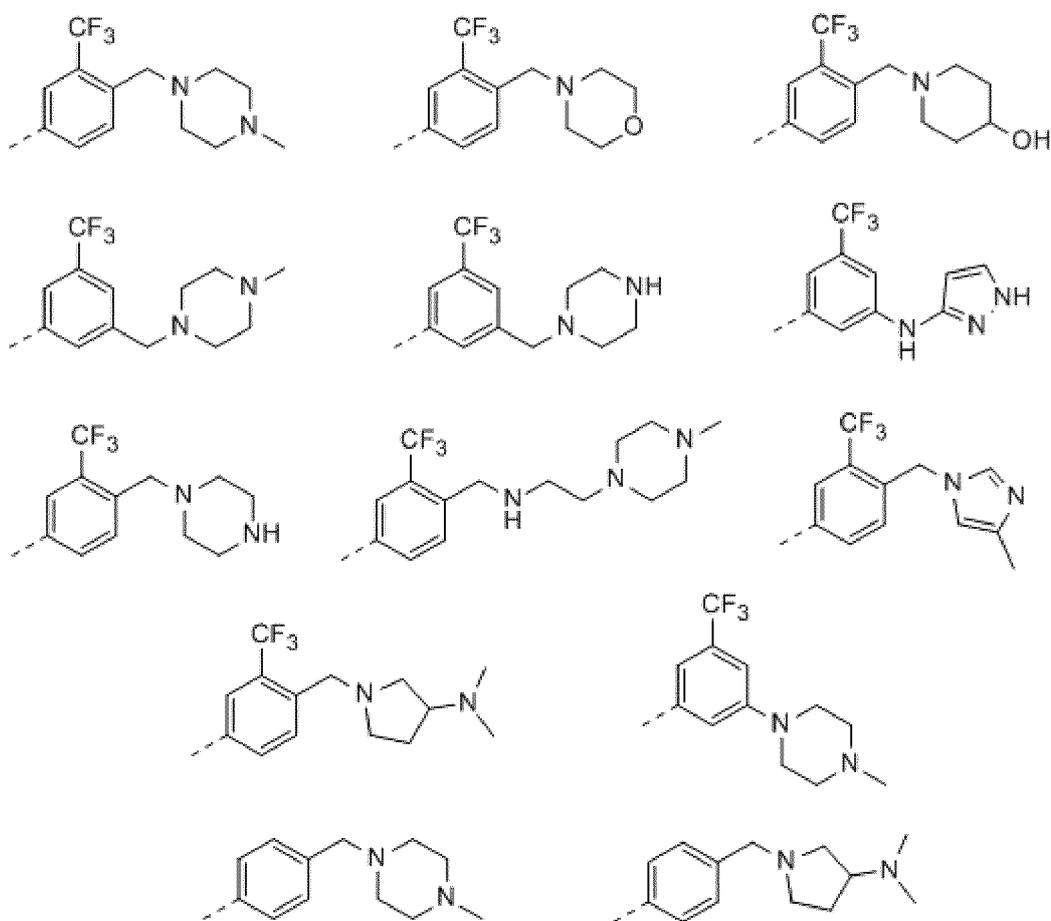
- un groupe trifluoroalkyle en C₁ à C₆, de préférence un trifluorométhyle,

15 - un groupe hétéroaryle comme thiazol, ou imidazol éventuellement monosubstitué par un méthyle,

- ou R3 représente un groupe hétéroaryle de préférence choisi parmi le groupe dihydrobenzofurane, indole, benzodioxole, benzotriazole, pyridine éventuellement substitué avec un groupe alkyle, en C₁ à C₆, un groupe trifluoroalkyle en C₁ à C₆, un atome d'halogène et/ou un hydroxyle,

20 - un groupe cyclique non aromatique monosubstitué, de préférence un alkyle cyclique en C₃ à C₁₀, monosubstitué avec un hydroxyle, un halogène, un groupe alkyle aminé, un alkoxyde en C₁ à C₆, un trifluoroalkoxy en C₁ à C₆, un groupe alkyle, un trifluoroalkyle en C₁ à C₆
25 ou

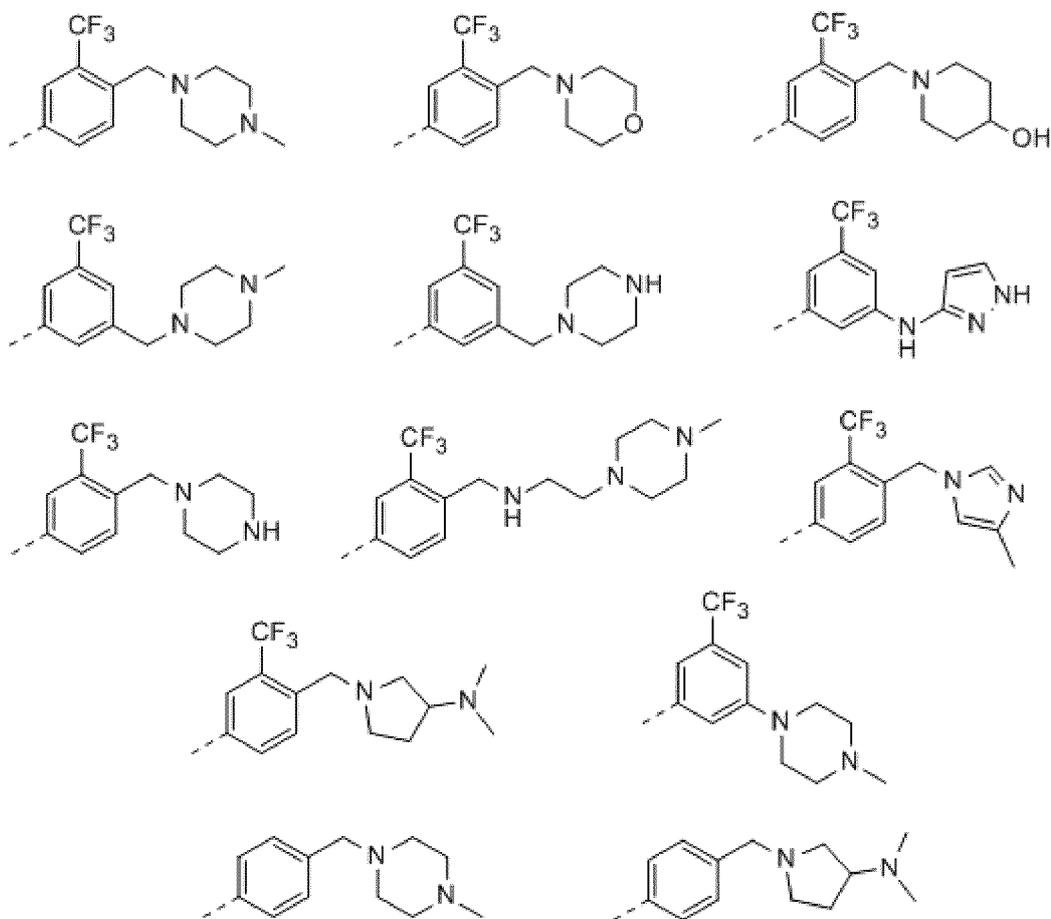
- un fragment choisi à partir d'un groupe consistant en :



et/ou des sels, solvants, énantiomères, diastéréoisomères, pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, ou leurs mélanges.

- 5 De façon avantageuse, le composé (I) de la présente invention est caractérisé par :
- R1 est un groupe hydroxyle, un groupe alkyle en C₁ à C₆, de préférence méthyle, ou -NR₄R₅ où R₄ and R₅ sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle, de préférence en C₁ à C₆,
 - X est un CH₂ ou C=O,
- 10
- R2 est un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un atome d'halogène, comme du fluor ou du chlore,
 - Y est choisi parmi le groupe consistant en HNC(O), HNC(S), HNSO₂, HNC(O)CH₂, HNC(O)NH, HNC(S)NH, C(O)NH, C(O)NHCH₂, CH₂NHC(O) et CH₂NHC(S),
- 15
- R3 est choisi parmi les groupes suivants:
 - un groupe phényle mono- ou polysubstitué avec:

- un groupe hydroxyle,
- un atome d'halogène,
- un groupe alkyle aminé, de préférence un alkyle aminé en C₁ à C₆ secondaire,
- 5 - un alkoxy en C₁ à C₆,
- un trifluoroalkoxy en C₁ à C₆, de préférence un trifluorométhoxy,
- un groupe alkyle, de préférence un méthyle, isopropyle,
- un trifluoroalkyle en C₁ à C₆, de préférence un trifluorométhyle,
- 10 - un groupe hétéroaryle, de préférence choisi parmi le groupe constitué de thiazole, imidazole éventuellement monosubstitué par un CF₃ ou un méthyle,
- ou R₃ représente un groupe hétéroaryle choisi parmi le groupe consistant en dihydrobenzofurane, indole, benzodioxole, benzotriazole, pyridine éventuellement substitué avec un alkyle, un trifluoroalkyle en C₁ à C₆, un halogène et/ou un hydroxyle,
- 15 - un groupe cyclique non aromatique monosubstitué, de préférence un alkyle cyclique en C₃ à C₁₀, monosubstitué avec un hydroxyle, un halogène, un alkyle aminé, un alkoxy en C₁ à C₆, un trifluoroalkoxy en C₁ à C₆, un alkyle en C₁ à C₆, un trifluoroalkyle en C₁ à C₆ ou
- 20 - un fragment choisi parmi le groupe consistant en :



et/ou des sels, solvants, énantiomères, diastéréoisomères, pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, ou leurs mélanges.

5 De façon avantageuse, le composé (I) de la présente invention est caractérisé par :

- X est un CH₂
- R₂ est un alkyle en C₁ à C₆, de préférence un groupe méthyle, ou un atome d'halogène de préférence un atome de fluor ou de chlore, et
- R₁, R₃, et Y sont tels que définis ci-dessus.

10

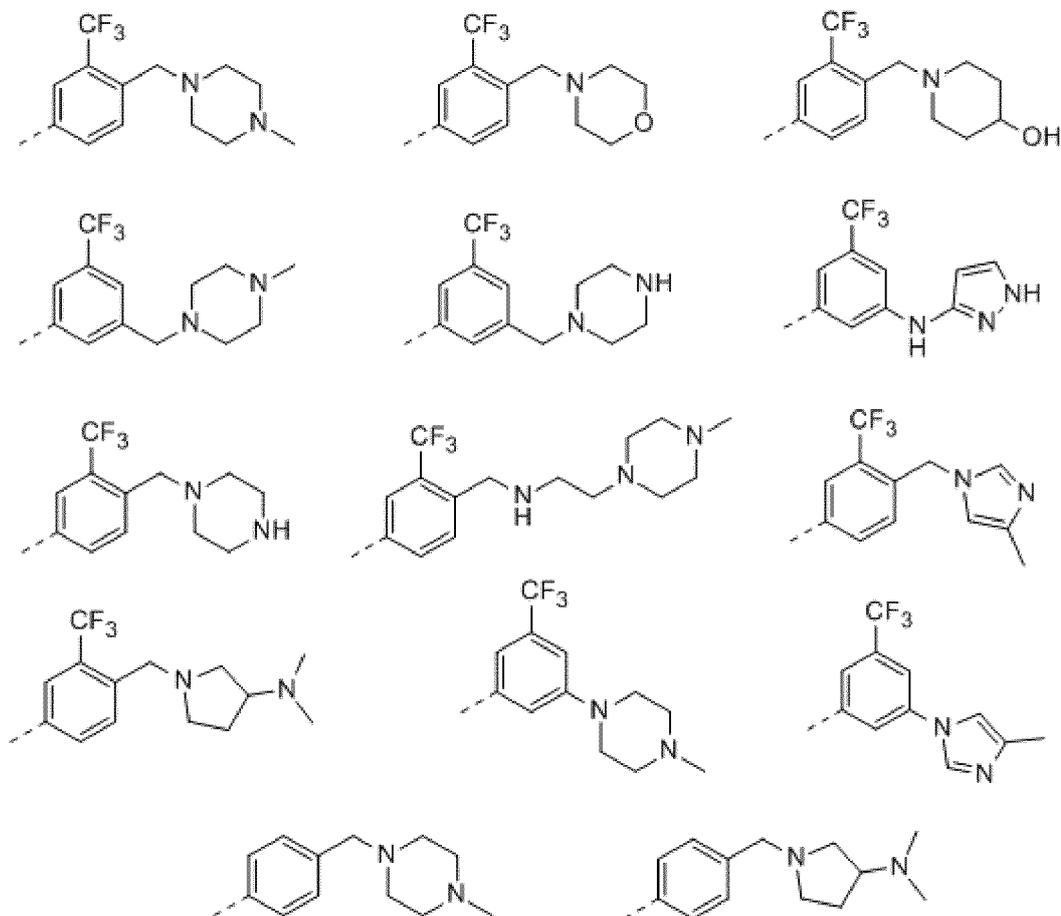
De façon plus avantageuse, le composé (I) de la présente invention est caractérisé par :

- R₁ est un alkyle en C₁ à C₆, de préférence méthyle ou -NHMe,
- R₂ est un méthyle ou un atome de chlore,
- 15 - Y est un HNC(O), HNC(O)CH₂, HNC(O)NH, HNC(S)NH, C(O)NH, C(O)NHCH₂, ou CH₂NHC(O), de préférence HNC(O),

- R3 est choisi parmi le groupe consistant en :

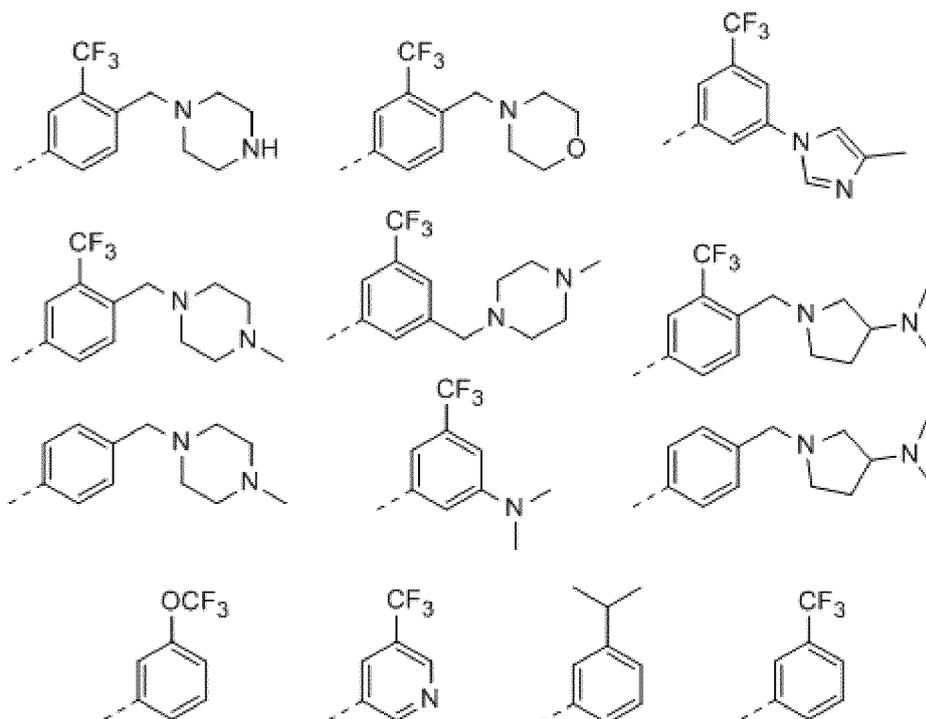
- 5
- un groupe phényle monosubstitué avec un groupe trifluoroalkyle en C₁ à C₆, un groupe trifluoroalkoxy en C₁ à C₆, un groupe alkyle en C₁ à C₆, un halogène, ou un groupe thiazole éventuellement monosubstitué par un CF₃ et/ou un groupe méthyle,
 - un groupe phényle polysubstitué avec un trifluoroalkyle en C₁ à C₆, un alkyle aminé en C₁ à C₆, et/ou un groupe hydroxyle,
 - un groupe pyridine, éventuellement substitué avec un alkyle en C₁ à C₆ ou un trifluoroalkyle en C₁ à C₆, de préférence un méthyle et/ou un trifluorométhyle,
- 10
- un groupe cyclique non aromatique choisi entre un alkyle cyclique en C₃ à C₁₀, substitué avec un alkyle en C₁ à C₆ et/ou trifluoroalkyle en C₁ à C₆,

- un fragment choisi parmi le groupe suivant :

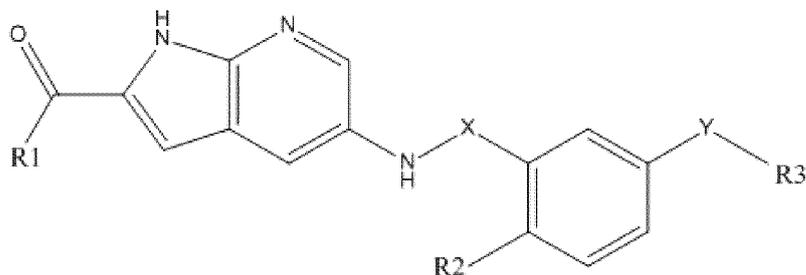


De manière encore plus avantageuse, le composé (I) est caractérisé par :

- R1 est un groupe méthyle ou -NHMe,
- R2 est un groupe méthyle,
- 5 - Y est un HNC*(O), où C* est lié à R3 et
- R3 est choisi parmi le groupe consistant en :

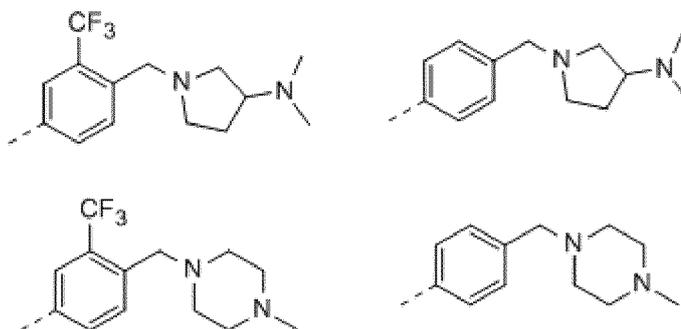


Selon un mode de réalisation préféré selon l'invention, le composé est de formule (II)

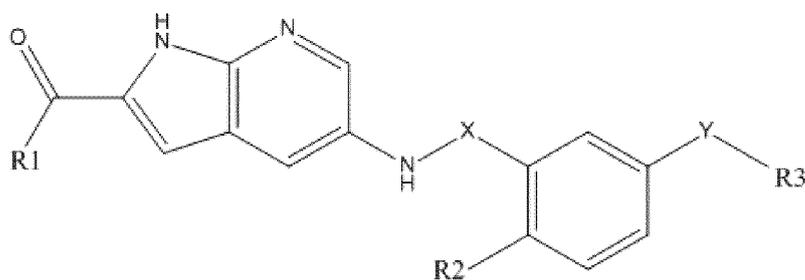


10

où R1, X, R2, Y et R3 sont tels que définis ci-dessus, préférentiellement R3 est choisi parmi un groupe consistant en :



Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le composé de formule (II) :



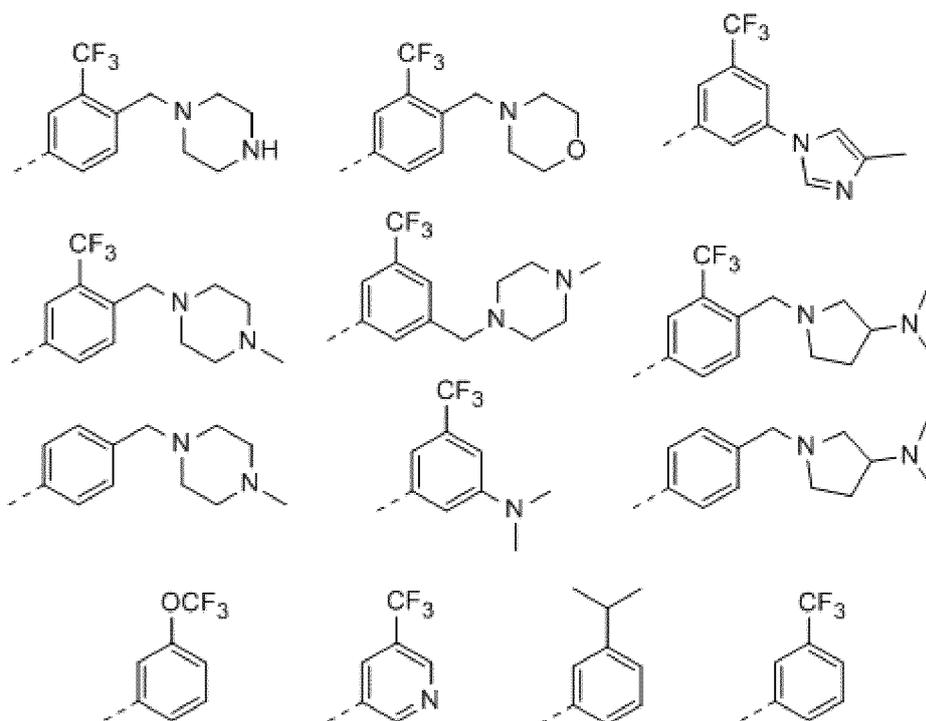
5

(II)

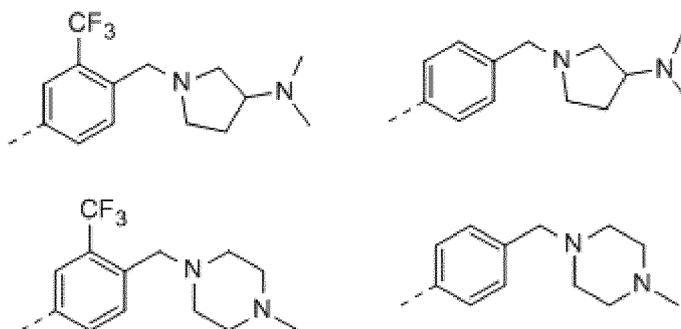
caractérisé par,

- R1 est un groupe méthyle ou -NHMe
- X est un CH₂,
- R2 est un groupe méthyle,
- Y est un HNC*(O), où C* est lié à R3 et
- R3 est choisi parmi le groupe consistant en :

10



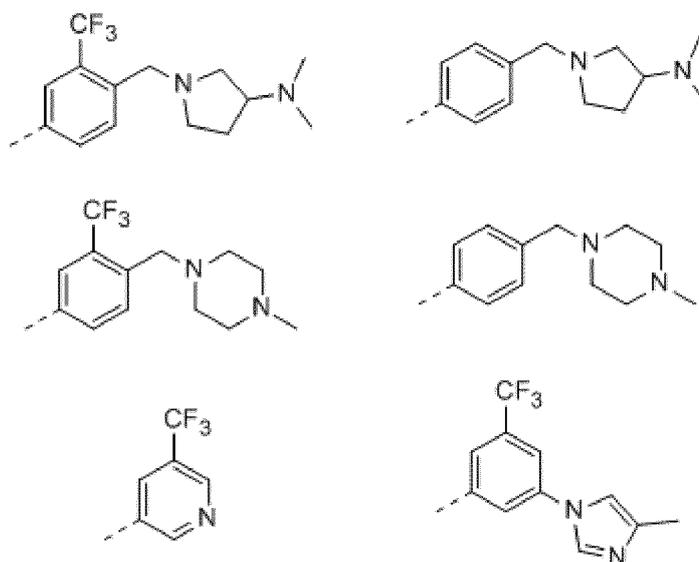
, de préférence R3 est choisi parmi le groupe consistant en :



5

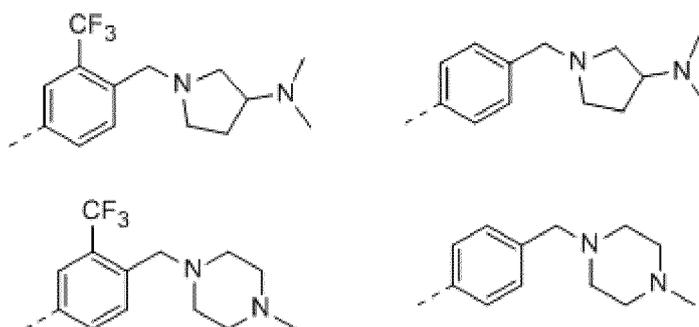
Selon un autre mode de réalisation de l'invention, le composé (II) de la présente invention est caractérisé par :

- R1 est un groupe hydroxyle, un groupe méthyle ou -NHMe,
- X est un CH₂,
- 10 - R2 est un groupe méthyle,
- Y est un HNC*(O), où C* est lié à R3 et
- R3 choisi parmi les groupes suivants :



Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le composé (II) de la présente invention est caractérisé par :

- 5
- R1 est un groupe hydroxyle, un groupe méthyle ou -NHMe,
 - X est un CH₂,
 - R2 est un groupe méthyle,
 - Y est un HNC*(O), où C* est lié à R3 et
 - R3 est choisi parmi l'un des groupes suivants:

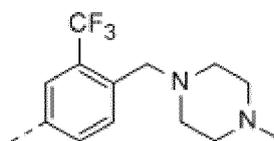
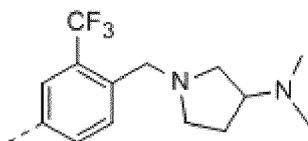


10

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le composé (II) de la présente invention est caractérisé par :

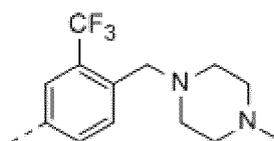
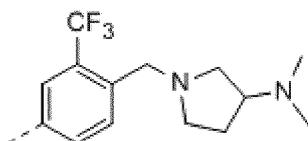
- 15
- R1 est un groupe méthyle ou -NHMe,
 - X est un CH₂,
 - R2 est un groupe méthyle,
 - Y est un HNC*(O), où C* est lié à R3 et

- R3 est choisi parmi l'un des groupes suivants :



5 Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le composé (II) de la présente invention est caractérisé par :

- R1 est un -NHMe,
- X est un CH₂,
- R2 est un groupe méthyle,
- 10 - Y est un HNC*(O), où C* est lié à R3 et
- R3 est choisi parmi les groupes suivants :



15 Selon un autre mode de réalisation de la présente invention, tous les modes de réalisation spécifiques détaillés précédemment peuvent également être caractérisés par le fait que R1 est un groupe hydroxyle, les sels correspondants de celui-ci, et/ou X, au lieu d'être un CH₂ est un C=O.

20 Selon un mode de réalisation préféré de la présente invention, tous les modes de réalisation spécifiques détaillés précédemment peuvent également être caractérisés par le fait que R1 est un C=O à la place du CH₂.

25 Selon un mode de réalisation préféré de la présente invention, tous les modes de réalisation spécifiques détaillés précédemment peuvent également être caractérisés par le fait que R1 est un groupe hydroxyle.

25 Selon un mode de réalisation préféré de la présente invention, tous les modes de réalisation spécifiques détaillés précédemment peuvent également être caractérisés par

le fait que R1 est le sel correspondant du groupe hydroxyle, de préférence le sel de sodium, sel de potassium, sel de lithium, sel de magnésium ou sel de calcium.

Tous les composés de la formule (I) ou (II) révélés ici peuvent se présenter sous la forme de sels, solvants, énantiomères, diastéréoisomères, pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, ou leurs mélanges.

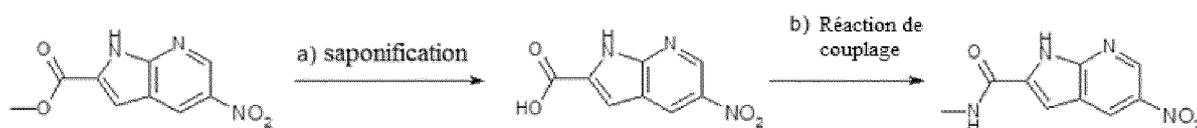
Tous les composés de l'invention peuvent être sous forme solvatée ou sous forme non solvatée.

10

Synthèse des produits

La présente invention concerne également les méthodes de préparation à partir par exemple d'un 5-nitro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate de méthyle et d'une 1-(5-nitro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-éthanone.

La synthèse générale des composés intermédiaires clés méthyle amides est représentée dans le schéma 1.



20

Schéma 1

La méthode comprend au moins les étapes de :

- a) saponification du 5-nitro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate de méthyle pour obtenir son dérivé acide carboxylique, de préférence en utilisant du KOH, en milieu MeOH/H₂O,
- b) réaction de couplage comprenant au moins un agent activateur comme l'héxafluorophosphate de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium (HATU) en présence d'une base comme la diisopropyléthylamine (DIEA), une carbodiimide comme la dicyclocarbodiimide (DCC).

30

La synthèse générale des composés intermédiaires clés aminés est représentée dans le schéma 2.

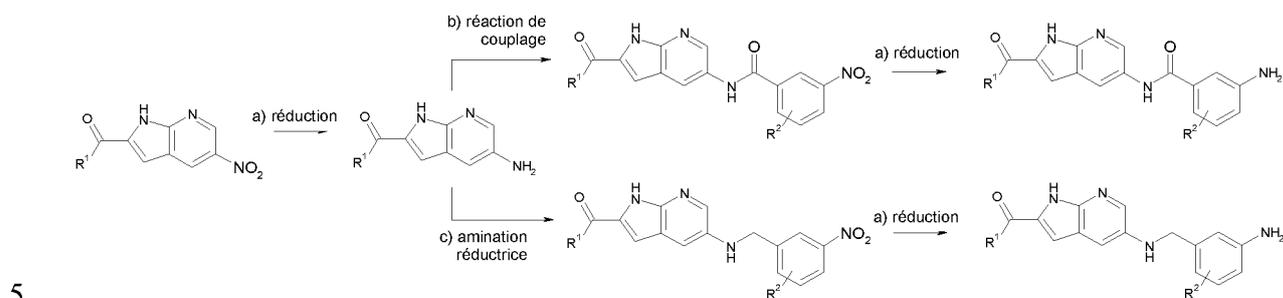


Schéma 2

où R^1 est un alkyle, ou $-NR^4R^5$ comme précédemment défini, et R^2 est défini précédemment.

10

La méthode comprend au moins l'une des étapes de :

- 15
- 20
- a) réduction: par exemple une hydrogénation catalytique des composés nitro résultant, en présence de palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène (Seela, F., Gumbiowski, R. *Heterocycles*, 1989, 29 (4), 795-805),
 - b) réaction de couplage : par exemple comprenant au moins un agent activateur comme l'héxafluorophosphate de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium (HATU) en présence d'une base comme la diisopropyléthylamine (DIEA), une carbodiimide comme la dicyclocarbodiimide (DCC),
 - c) une amination réductrice par exemple du 5-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylate de méthyle avec différents aldéhydes aromatiques en présence d'un hydrure de Bore pour donner les amines benzyliques correspondantes (Wang, Dong Mei et al *Journal of Combinatorial Chemistry*, 2009, 11(4), 556-575).

25 L'homme du métier appliquera naturellement toutes les autres techniques de synthèse bien décrites et connues pour synthétiser ces types de composés.

Dans un second mode de réalisation, la méthode est représentée dans le schéma 3.

Concernant la méthode de synthèse des composés urées révélée ci-dessous, une méthode parmi d'autres est représentée dans le schéma 3 :

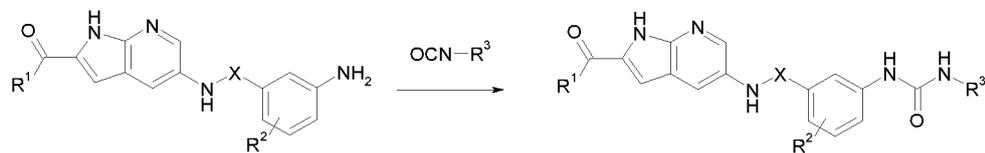


Schéma 3

5 où R1, R2, R3, X sont tels que décrits précédemment.

La méthode préférée pour synthétiser les composés urées comprend au moins une étape de :

d) réaction des composés aminés clés intermédiaires avec différents isocyanates.

10 L'homme du métier appliquera naturellement toutes les autres techniques de synthèse bien connues pour obtenir ces types de composés urées.

Dans un troisième mode de réalisation, la méthode est représentée dans le schéma 4.

Concernant la méthode de synthèse des composés sulfamides, une méthode parmi

15 d'autres est représentée dans le schéma 4 :

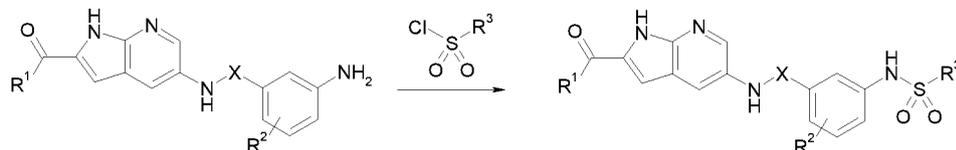


Schéma 4

où R1, R2, R3, X sont tels que définis précédemment.

20 Cette méthode pour synthétiser des composés sulfamides comprend au moins une étape de :

e) réaction des composés aminés clés intermédiaires avec différents chlorure de sulfonyle.

L'homme du métier appliquera naturellement toutes les autres techniques de synthèse

25 bien connues pour obtenir ces types de composés sulfamides.

Selon un autre mode de réalisation, la méthode est représentée dans le schéma 5.

Concernant la méthode de synthèse des composés amides, deux méthodes parmi d'autres sont représentées dans le schéma 5 :

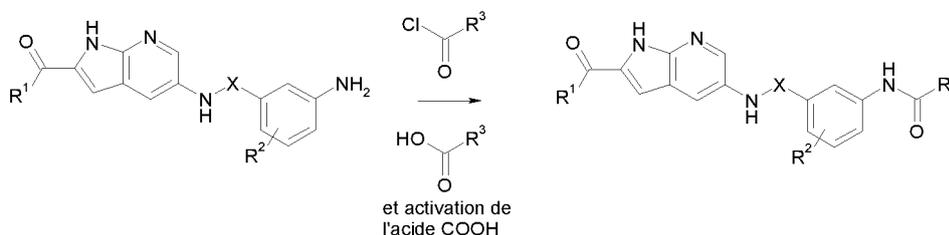


Schéma 5

5 où R1, R2, R3, X sont tels que définis précédemment.

Les méthodes du schéma 5 comprennent au moins une étape de :

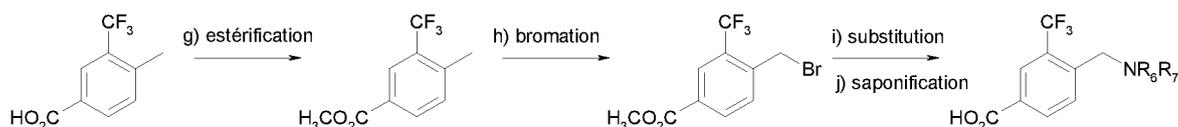
f) réaction des composés aminés intermédiaires clés avec différents chlorure d'acyle ou acides carboxyliques. (Mouaddib, A., Joseph, B. et al., *Synthesis*, 2000, (4), 549-10 556).

L'homme du métier appliquera naturellement toutes les autres techniques de synthèse bien connues pour obtenir ces types de composés amides.

15 Le cinquième mode de réalisation concerne la méthode de synthèse des acides carboxyliques non disponibles dans le commerce obtenus selon les schémas 6, 7, 8 et/ou 9 suivants.

acides 4-aminométhyl-3-trifluorométhyl-benzoïques

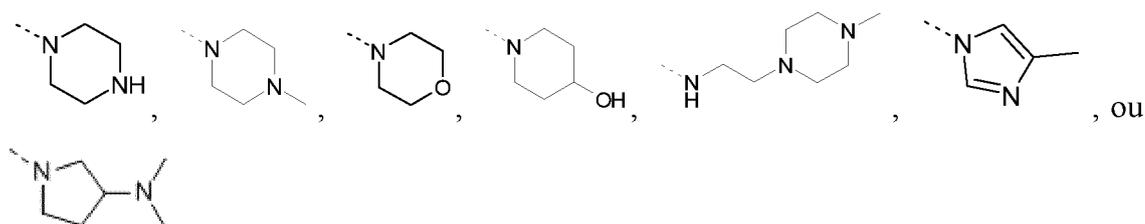
20 Une méthode qui a été utilisée dans la présente invention pour synthétiser les acides 4-aminométhyl-3-trifluorométhyl-benzoïques, est représentée dans le schéma 6:



25

Schéma 6

où NR₆R₇ dans le Schéma 6 peut être représenté par :



- 5 La méthode préférée pour synthétiser les acides 4-aminométhyl-3-trifluorométhyl-benzoïques comprend au moins une des étapes suivantes:
- g) estérification de l'acide 3-(trifluorométhyl)-4-méthyl-benzoïque, de préférence dans le méthanol, de façon avantageuse dans un milieu acide pour donner l'ester méthylique,
- h) bromation radicalaire du groupe méthyle, de préférence par le *N*-bromosuccinimide (NBS), de façon avantageuse en présence de azobisisobutyronitrile (AIBN) en tant qu'initiateur radicalaire (Sun, Yewei et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16(19), 8868-8874),
- i) substitution du brome par différentes amines primaires et secondaires,
- j) saponification de l'ester, de préférence ester méthylique.
- 15 L'homme du métier appliquera naturellement toutes les autres techniques de synthèse bien connues pour obtenir les acides 4-aminométhyl-3-trifluorométhyl-benzoïques, toutefois plusieurs voire toutes les étapes g), h), i) et j) sont de préférence comprises dans la méthode.

20 Acides 3-amino-5-trifluorométhyl-benzoïques

Une méthode de synthèse des acides 3-amino-5-trifluorométhyl-benzoïques est représentée dans le schéma 7:

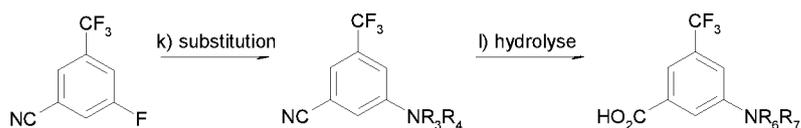
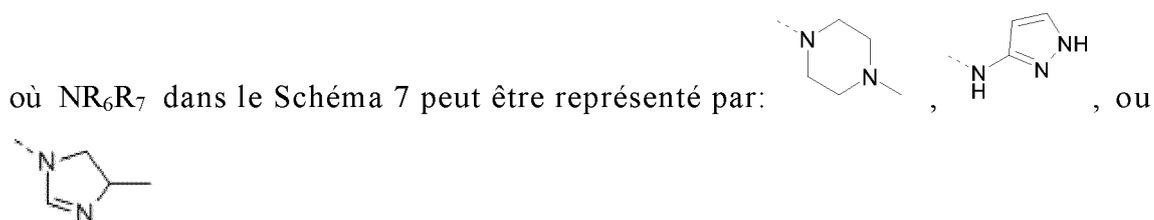


Schéma 7



La méthode préférée pour synthétiser les acides 3-amino-5-trifluorométhyl-benzoïques comprend au moins une des étapes suivantes:

- k) substitution du fluor par différentes amines primaires et secondaires
- l) hydrolyse de la fonction nitrile en acide carboxylique correspondant.

L'homme du métier appliquera naturellement toutes les autres techniques de synthèse bien connues pour obtenir les acides 3-amino-5-trifluorométhyl-benzoïques, toutefois les étapes k) et l) sont de préférence comprises dans la méthode.

Acide 3-méthyl-5-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-benzoïque

La méthode qui peut être suivie pour synthétiser l'acide 3-méthyl-5-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-benzoïque utilisée dans la présente invention est représentée dans le schéma 8:

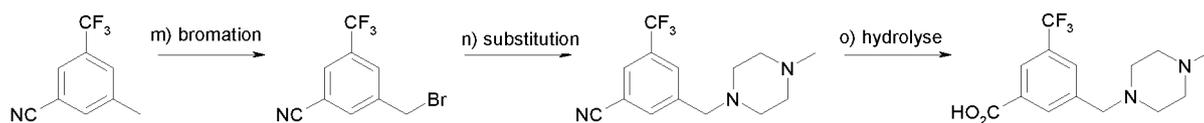


Schéma 8

La méthode comprend au moins une des étapes :

m) bromation radicalaire du groupe méthyle, préférentiellement par la *N*-bromosuccinimide (NBS) en présence de Azobisisobutyronitrile (AIBN) en tant qu'initiateur radicalaire (Sun, Yewei et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16(19), 8868-8874),

n) substitution du brome, préférentiellement par la *N*-méthylpipérazine

o) hydrolyse de la fonction nitrile en acide carboxylique correspondant, par exemple avec du KOH dans le dioxane.

L'homme du métier appliquera naturellement toutes les autres techniques de synthèse bien connues pour obtenir l'acide 3-méthyl-5-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-

benzoïque, toutefois plusieurs voire toutes les étapes m), n) et o) sont de préférence comprises dans la méthode.

Acide 3-diméthylamino-5-méthyl-benzoïque

- 5 La méthode qui peut être suivie pour synthétiser l'acide 3-diméthylamino-5-méthyl-benzoïque utilisée dans la présente invention est représentée dans le schéma 9:

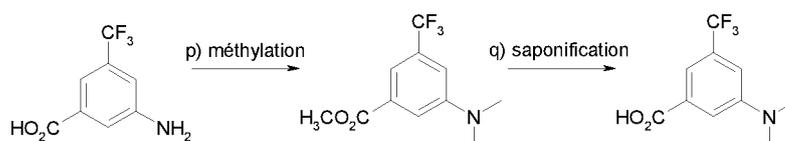


Schéma 9

- 10 La méthode comprend au moins une des étapes :
- p) méthylation totale des fonctions acide et amine, de préférence avec l'iodure de méthyle
 - q) saponification de l'ester résultant pour donner l'acide carboxylique correspondant.
- 15 L'homme du métier appliquera naturellement toutes les autres techniques de synthèse bien connues pour obtenir l'acide 3-diméthylamino-5-méthyl-benzoïque, toutefois l'une ou les deux étapes p) et q) sont de préférence comprises dans la méthode.

Acide 4-aminométhyl-benzoïques

- 20 Une méthode qui peut être suivie pour synthétiser les acide 4-aminométhyl-benzoïques utilisée dans la présente invention est représentée dans le schéma 10:

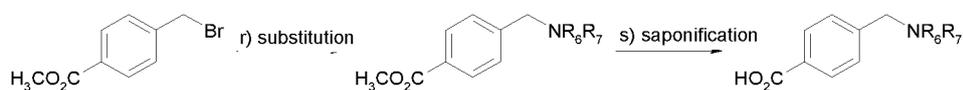
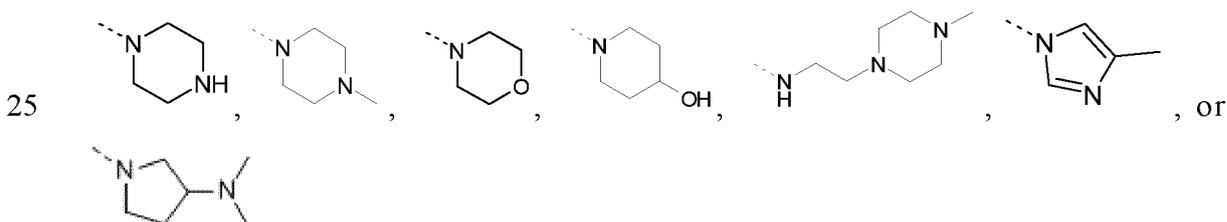


Schéma 10

où NR_6R_7 dans le Schéma 10 peut être représenté par:



De façon avantageuse, la méthode comprend au moins une des étapes suivantes :

- r) substitution du brome par diverses amines primaires et secondaires,
- s) saponification de l'ester méthylique.

L'homme du métier appliquera naturellement toutes les autres techniques de synthèse bien connues pour obtenir les acide 4-aminométhyl-benzoïques, toutefois l'une ou les deux étapes r) et s) sont de préférence comprises dans la méthode.

Le sixième mode de réalisation concerne la méthode pour synthétiser les dérivés thioamides obtenus selon le schéma 11 suivant:

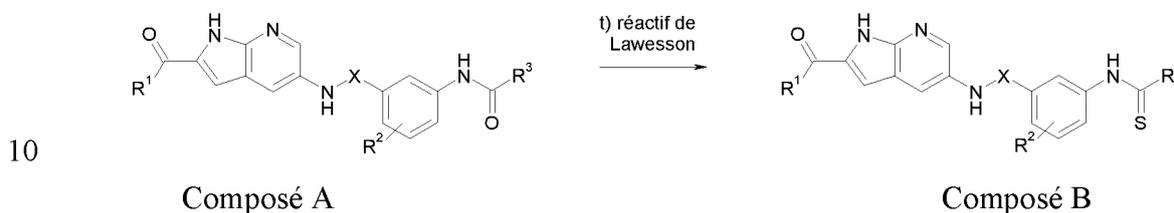


Schéma 11

où R¹ est un alkyle, ou -NR⁴R⁵ comme précédemment défini et R² et R³ sont tels que précédemment définis

15 De préférence, la méthode comprend au moins l'étape suivante:

- t) traitement du composé A avec le réactif de Lawesson (LR) pour former son dérivé thioamide, composé B.

L'homme du métier appliquera naturellement toutes les autres techniques de synthèse bien connues pour obtenir le composé B, toutefois l'étape t) est de préférence comprise dans la méthode.

Une méthode générale pour synthétiser les composés acides selon la présente invention est représentée dans le schéma 12 suivant :

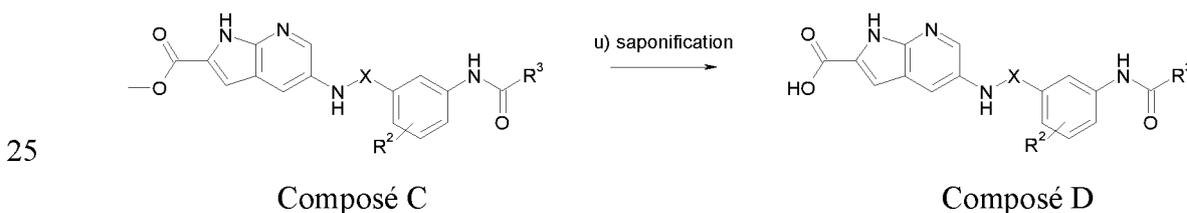


Schéma 12

où R², R³, X sont tels que définis ci-dessus.

La méthode comprend au moins l'étape de :

u) saponification du composé ester méthylique C pour obtenir le dérivé acide carboxylique, c'est-à-dire le composé D.

5

Utilisations

La présente invention consiste également en l'utilisation des composés de l'invention en tant qu'inhibiteurs de protéines kinases. En fonction du type de cancer, une ou plusieurs protéines kinases seront ciblées.

10

Selon un mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase BRAF.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase EGFR (ErbB1).

15

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase EGFR (ErbB1) T790M L858R.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase FGFR2.

20

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase KDR (VEGFR2).

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase PDGFRA (PDGFR alpha).

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase SRC.

25

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase ABL.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase ABL T315I.

30

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase FGFR1.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase VEGFR1.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase PDGFRB (PDGFR beta).

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase ABL E255K.

5 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase ABL G250E.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase ABL Y253F.

10 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase ABL2.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase BLK.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase BMX.

15 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase BRAF V600E.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase BTK.

20 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase CSK.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase EPHA1.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase EPHA2.

25 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase EPHA4.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase EPHB2.

30 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase EPHB4.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase HER2.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase ERBB4.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase FES.

5 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase FGR.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase FLT3.

10 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase FMS.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase FRK.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase FYN.

15 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase HCK.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase LCK.

20 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase LYN.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase MAPK14.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase ERK2.

25 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase PKC theta.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase RET.

30 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase VEGFR3.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase YES.

Préférentiellement, les composés selon la présente invention sont utilisés comme inhibiteurs de l'une ou plusieurs des protéines kinases choisi parmi le groupe consistant en les protéines kinases BRAF, EGFR (ErbB1), EGFR (ErbB1) T790M L858R, FGFR2, KDR (VEGFR2), PDGFRA (PDGFR alpha), SRC, ABL, ABL T315I, FGFR1, VEGFR1, PDGFRB et (PDGFR beta).

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire cancéreuse A549.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire cancéreuse HepG2.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire cancéreuse HuCCT1.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire cancéreuse HuH6 Clone 5.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire cancéreuse HuH7.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire cancéreuse PC-3.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire cancéreuse Caki-2.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire cancéreuse MDA-MB-231.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire cancéreuse HT29.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire cancéreuse BxPC-3.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire cancéreuse H1975.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire BaF3 WT.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire BaF3 T315I.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire BaF3 G250A.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire BaF3 G250E.

5 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire BaF3 G250A+E279N.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération de la lignée cellulaire BaF3 E255K+M351T.

10 Selon un autre mode de réalisation, les composés de l'invention sont utilisés comme inhibiteurs de la prolifération et de la migration des cellules primaires HUVEC.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des pathologies associées à une dérégulation des protéines kinases :

- 15 - dans le cas des désordres immunitaires, maladies inflammatoires, maladies thrombotiques, maladies neurodégénératives, maladies osseuses, dégénération maculaire, fibrose, cystogénèse, maladies hyperprolifératives,
- 20 - dans le cas de tous les cancers et plus particulièrement dans le cas des cancers liquides comme les tumeurs hématologiques comme les leucémies, désordres myéloprolifératifs aigus ou chroniques ou des cancers solides incluant mais sans limitation les cancers des cellules squameuses, du poumon à petites cellules, du poumon à non petites cellules, gastrointestinal, pancréatique, des cellules gliales comme le glioblastome et la neurofibromatose, cervical, ovarien, hépatique, de la vessie, du sein, colorectal, endométrial, des glandes salivaires, rénal, de la prostate, de la
- 25 vulve, thyroïdien, les sarcomes, astrocytomes, mélanomes,
- dans le cas des désordres myéloprolifératifs aigus ou chroniques comme certaines leucémies,
- dans le cas des cancers hépatique, pulmonaire, prostatique, rénale, du sein, pancréatique et colorectal.

30

Dans un autre aspect, l'invention consiste en un produit médicinal composé d'un composé de la présente invention comme principe actif. Ainsi, les composés de la

présente invention peuvent être utilisés comme produits médicaux dans le traitement des pathologies associées à une dérégulation des protéines kinases :

- 5 - dans le cas des désordres immunitaires, maladies inflammatoires, maladies thrombotiques, maladies neurodégénératives, maladies osseuses, dégénération maculaire, fibrose, cystogénèse, maladies hyperprolifératives,
- 10 - dans le cas de tous les cancers et plus particulièrement dans le cas des cancers liquides comme les tumeurs hématologiques comme les leucémies, désordres myéloprolifératifs aigus ou chroniques ou des cancers solides incluant mais sans limitation les cancers des cellules squameuses, du poumon à petites cellules, du poumon à non petites cellules, gastrointestinal, pancréatique, des cellules gliales comme le glioblastome et la neurofibromatose, cervical, ovarien, hépatique, de la vessie, du sein, colorectal, endométrial, des glandes salivaires, rénal, de la prostate, de la vulve, thyroïdien, les sarcomes, astrocytomes, mélanomes,
- 15 - dans le cas des désordres myéloprolifératifs aigus ou chroniques comme certaines leucémies,
- dans le cas des cancers hépatique, pulmonaire, prostatique, rénale, du sein, pancréatique et colorectal.

20 Les compositions de l'invention peuvent être utilisées dans le traitement des pathologies associées à une dérégulation des protéines kinases :

- 25 - dans le cas des désordres immunitaires, maladies inflammatoires, maladies thrombotiques, maladies neurodégénératives, maladies osseuses, dégénération maculaire, fibrose, cystogénèse, maladies hyperprolifératives,
- dans le cas de tous les cancers et plus particulièrement dans le cas des cancers liquides comme les tumeurs hématologiques comme les leucémies, désordres myéloprolifératifs aigus ou chroniques ou des cancers solides incluant mais sans limitation les cancers des cellules squameuses, du poumon à petites cellules, du poumon à non petites cellules, gastrointestinal, pancréatique, des cellules gliales comme le glioblastome et la neurofibromatose, cervical, ovarien, hépatique, de la vessie, du sein,
- 30

- colorectal, endométrial, des glandes salivaires, rénal, de la prostate, de la vulve, thyroïdien, les sarcomes, astrocytomes, mélanomes,
- dans le cas des désordres myéloprolifératifs aigus ou chroniques comme certaines leucémies,
- 5 - dans le cas des cancers hépatique, pulmonaire, prostatique, rénale, du sein, pancréatique et colorectal.

Légendes des figures

10

Figure 1 est un graphe représentant l'activité anti-proliférative de plusieurs composés sur les cellules A549.

Figure 2 est un graphe représentant l'activité anti-proliférative de plusieurs composés sur les cellules HepG2.

15 Figure 3 est un graphe représentant l'activité anti-proliférative de plusieurs composés sur les cellules HuCCT1.

Figure 4 est un graphe représentant l'activité anti-proliférative de plusieurs composés sur les cellules HuH6 Clone 5.

20 Figure 5 est un graphe représentant l'activité anti-proliférative de plusieurs composés sur les cellules HuH7.

Figure 6 est un graphe représentant l'activité anti-proliférative de plusieurs composés sur les cellules HT29.

Figure 7 est un graphe représentant l'activité anti-proliférative de plusieurs composés sur les cellules BxPC3.

25 Figure 8 est un graphe représentant l'activité anti-proliférative de plusieurs composés sur les cellules H1975.

Figure 9 est un graphe représentant l'activité anti-proliférative de plusieurs composés sur les cellules HUVEC.

30

Exemples

L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples suivants.

5 Les composés de l'invention ont été obtenus à partir du 5-nitro-*1H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylate de méthyle et de la 1-(5-nitro-*1H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-éthanone (commerciaux auprès de la Société OriBase Pharma) en synthèse multi-étapes, pouvant faire intervenir au besoin un appareil de synthèse parallèle ("Synthesis 1", Heidolph). Les différentes protocoles de synthèse sont détaillés ci-dessous ainsi que les caractéristiques physico-chimiques des composés de type 7-azaindoles obtenus.

10

Les synthèses et analyses ont été réalisées dans les conditions suivantes :

- Résonance Magnétique Nucléaire ^1H et ^{13}C :

Appareil : Bruker Avance 400 (400 MHz); Bruker Avance 300 (300 MHz); Bruker DPX 200 (200MHz)

15 Conditions d'utilisation : Température ambiante, déplacements chimiques exprimés en partie par million (ppm), référence interne triméthylsilane (TMS), multiplicité des signaux indiquée par des lettres minuscules (singulet s, doublet d, triplet t, quadruplet q, multiplet m), diméthylsulphoxide d_6 , méthanol d_4 , chloroforme d_1 comme solvants deutériés.

20 - Chromatographie Liquide Haute Pression (HPLC):

Appareil : Agilent Technology 1260 Infinity

Conditions d'utilisation : Colonne Zorbax SB-C18 (2.1 x 50 mm), 1.8 μm ; température: 30°C, gradient d'élution Eau/Acétonitrile/Acide formique (90%/10%/0.1% à 0%/100%/0.1%)

25 - Spectrométrie de Masse (MS):

Appareil: Quadripole Agilent Technologies 6120

Conditions d'utilisation: ElectroSpray (ESI) en mode positif et/ou négatif.

- Pesées:

Appareil : Denver Instrument TP214 (précision 0.1 mg)

30 Conditions d'utilisation : Pesées effectuées au milligramme près.

- Synthèse Parallèle :

Appareil : Heidolph Synthesis 1 (16 réacteurs)

Conditions d'utilisation : 16 réactions en parallèle, température ambiante, évaporation multiple.

- Réactions sous pression :

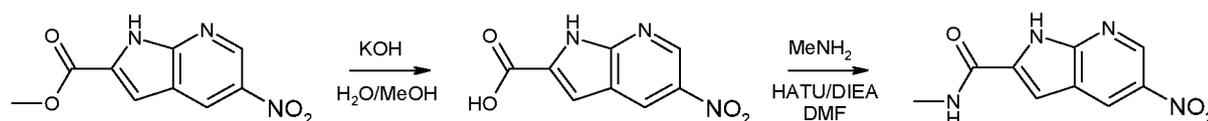
Appareil : Autoclave Parr 300 mL.

5 Conditions d'utilisation : Hydrogénation sous 20 bars d'hydrogène.

SYNTHESES

10 Exemple AA: Synthèse du composant de base *N*-méthyle 5-nitro-1*H*-pyrrolo[2,3-
b]pyridine-2-carboxamide.

Le schéma 13 représente une méthode générale de synthèse du composant de base *N*-méthyle_5-nitro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxamide.



15 Schéma 13

Etape 1: Protocole general pour la preparation de l'acide 5-nitro-1*H*-pyrrolo[2,3-
b]pyridine-2-carboxylique.

20 Le 5-Nitro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylate de méthyle (6 g, 27.1 mmoles) est dissous dans un mélange méthanol/eau (1/1). De l'hydroxyde de potassium (3 eq) est ajouté et le mélange est chauffé à reflux toute la nuit. Après refroidissement, le mélange est acidifié jusqu'à pH=3 par de l'acide hydrochlorique 3N. Le précipité est filtré, lavé avec de l'eau, puis de l'éther de diéyle, et séché sous pompe à vide. Un solide brunâtre, l'acide 5-nitro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylique, est obtenu (5.47 g). Rendement = 98%. ESI-MS: m/z 208 ([M+H]⁺). Pureté HPLC : 100%

25

Etape 2: Protocole général pour la préparation du *N*-méthyle 5-nitro-1*H*-pyrrolo[2,3-
b]pyridine-2-carboxamide.

30 L'acide 5-nitro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylique (1.3 g, 6.5 mmol), HATU (1.2 eq) et DIEA (5 eq) sont dissous dans du DMF sec sous argon. Après agitation à température ambiante pendant 15 minutes, du chlorhydrate de méthylamine (3 eq) est ajoutée et le mélange est mis sous agitation toute la nuit à température ambiante. Le

mélange réactionnel est ensuite concentré et rincé avec une solution de carbonate de sodium saturée. Le précipité est filtré, lavé avec de l'eau et du diéyle éther pour obtenir un solide brunâtre (1.1 g, 5 mmol). Rendement = 77%. ESI-MS: m/z 221 ($[M+H]^+$). Pureté HPLC : 98%.

5

Exemple A: Synthèse des dérivés substitués du 5-(5-benzoylamino-2-méthylbenzylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine en position 2.

Le schéma 14 représente une méthode générale de synthèse des dérivés substitués du 5-(3-amino-5-méthylbenzylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine en position 2.

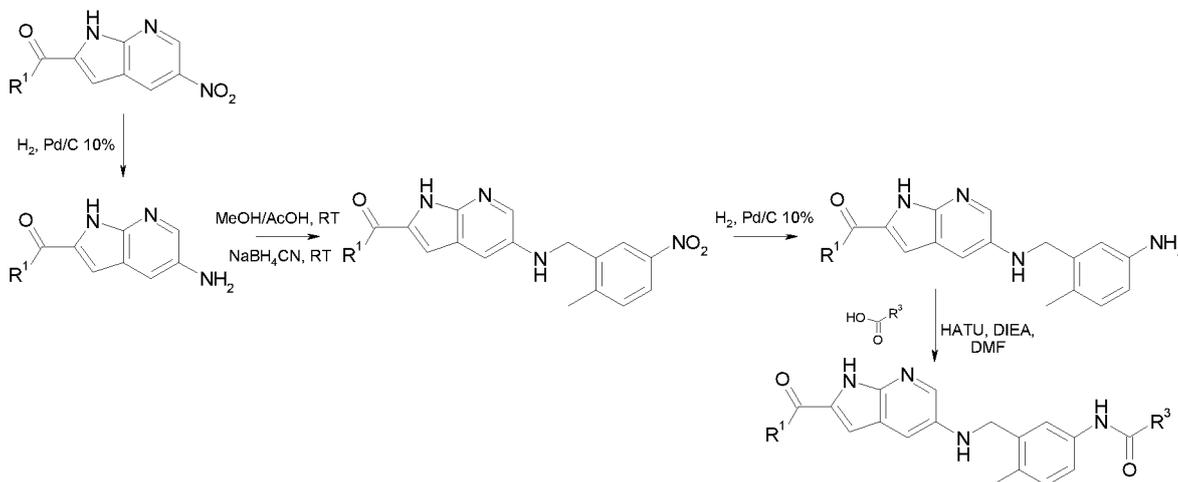


Schéma 14

Etape 1: Protocole général pour la préparation des dérivés substitués du 5-amino-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine en position 2.

Le dérivé substitués du 5-nitro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine en position 2 est dissous dans du méthanol, introduit dans un réacteur avec 10% Pd/C et agité pendant 16 heures sous 35 bars d'hydrogène. Le mélange réactionnel est alors filtré sur célite et concentré pour obtenir le composé voulu.

20 1-(5-Amino-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-éthanone :

Rendement = 95%. ESI-MS: m/z 176 ($[M+H]^+$). Pureté HPLC : 96%.

5-Amino-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate de méthyle :

Rendement = 86%. ESI-MS: m/z 192 ($[M+H]^+$). Pureté HPLC : 97%.

N-méthyle 5-amino-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide :

Rendement = 87%. ESI-MS: m/z 191 ($[M+H]^+$). Pureté HPLC : 96%.

Etape 2: Protocole général pour la préparation des dérivés du 5-(2-méthyl-5-nitro-benzylamino)-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué.

- 5 Du dérivé du 5-amino-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué et du 2-méthyl-5-nitrobenzaldehyde (1 eq) sont agités dans un mélange AcOH 10% dans le MeOH pendant 2h. Ensuite, du NaBH₃CN (2 eq) est ajouté lentement et le mélange est agité sous argon pendant 48 h. Les solvants sont évaporés et une solution de NaHCO₃ est ajoutée jusqu'à obtention de la neutralité. Le solide formé est filtré et lavé avec du
10 PET/EtOAc 5/5.

1-[5-(2-Méthyl-5-nitro-benzylamino)-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]-éthanone:

Rendement = 89%. ESI-MS: m/z 325 ($[M+H]^+$). Pureté HPLC : 84%

5-(2-Méthyl-5-nitro-benzylamino)-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate de méthyle :

- 15 Rendement = 82%. ESI-MS: m/z 341 ($[M+H]^+$). Pureté HPLC : 80%

N-Méthyle 5-(2-méthyl-5-nitro-benzylamino)-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide :

Rendement = 99%. ESI-MS: m/z 340 ($[M+H]^+$). Pureté HPLC : 97%

- 20 Etape 3: Protocole générale pour la préparation des dérivés du 5-(5-amino-2-méthyl-benzylamino)-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué

- Du dérivé du 5-(2-méthyl-5-nitro-benzylamino)-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué, du méthanol (300 mL), 7.2 mL d'HCl 12N et du palladium 10% sur charbon (10% w/w) sont introduits dans un autoclave à 30 bars de dihydrogène et agité
25 pendant 48 h. Le mélange est filtré sur célite et rincé avec du méthanol. Après évaporation du solvant, du NaHCO_{3(aq)} est ajouté. Le solide obtenu est filtré, lavé avec de l'eau pour obtenir un solide brunâtre.

1-[5-(5-Amino-2-méthyl-benzylamino)-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]-éthanone:

Rendement = 70%. ESI-MS: m/z 295 ($[M+H]^+$). Pureté HPLC : 94%

- 30 5-(5-Amino-2-méthyl-benzylamino)-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate de méthyle :

Rendement = 96%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.83 (s, 4H). ESI-MS: m/z 311 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Pureté HPLC : 95%.

5 *N*-Méthyle 5-(5-amino-2-méthyl-benzylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide :

Rendement = 83%. ESI-MS: m/z 310.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Pureté HPLC : 99.5%

10 Etape 4: Protocole général pour la préparation des dérivés du 5-(5-benzoylamino-2-méthyl-benzylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué.

Tous les acides carboxyliques utilisés dans cette synthèse ne sont pas commerciaux. Dans un premier temps, la synthèse de ces acides carboxyliques nécessaires est décrite.

Synthèse des acides 4-aminométhyl-benzoïques

15 Le schéma 15 représente la méthode générale de synthèse des acides 4-aminométhyl-benzoïques.

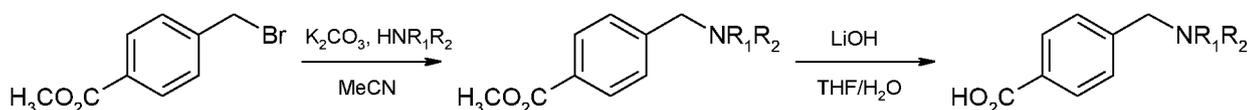


Schéma 15

20 Procédure générale pour la réaction de substitution nucléophile sur le bromométhyle :

Un mélange de 4-(bromométhyl)-benzoate de méthyle (200 mg) dans l'acétonitrile (5 mL) avec du K_2CO_3 (1.5 eq) et le dérivé aminé souhaitée (1.05 eq) est agité et chauffé à reflux sous argon toute la nuit. L'acétonitrile est évaporée, de l'eau (30 mL) est ajouté et le produit est extrait avec de l'AcOEt. La phase organique est rincée avec de l'eau, séchée, filtrée et concentrée. Une purification supplémentaire est également réalisée par chromatographie sur gel de silice afin d'obtenir le produit final.

25

4-((4-Méthylpipérazin-1-yl)méthyl)-benzoate de méthyle;

Rendement = 60 % (15.7 g). ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 263.1$ Da.

30

Procédure générale pour la saponification :

Le dérivé ester est dissous dans du THF (0.8 mol/L) et une solution aqueuse de LiOH (3 eq) est ajoutée. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4h. Le THF est évaporé et les impuretés sont éliminées par de l'EtOAc à pH = 12. La phase aqueuse est saturée avec du NaCl_(s) et acidifiée jusqu'à ce que le pH = 3 avec de l'HCl 6 N. Le produit est extrait avec du butan-1-ol. Le butan-1-ol est évaporé et le solide obtenu est rincé avec de l'EtOAc pour éliminer les sels et les impuretés et obtenir un solide de couleur blanche.

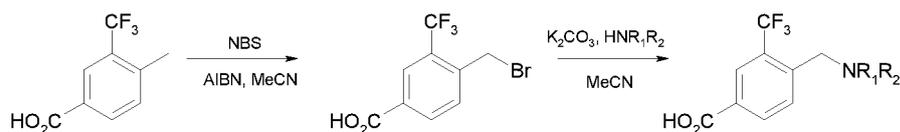
Acide 4-((4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl)-benzoïque:

Rendement quantitatif. ESI-MS: [M+H]⁺ = 235.1Da.

10

Synthèse des acides 4-aminométhyl-3-trifluorométhyl-benzoïques

Le schéma 16 représente la méthode générale de synthèse des acides 4-aminométhyl-3-trifluorométhyl-benzoïques



15

Schéma 16Synthèse des acides 4-(bromométhyl)-3-(trifluorométhyl)-benzoïques:

Un mélange de 4-méthyl-3-(trifluorométhyl)benzoate de méthyle (3.73 g, 18.3 mmol) dans du CCl₄ (40 mL) avec du NBS (3.9 g, 22 mmol) et du benzoylperoxide avec 25% d'eau (0.55 g, 1.7 mmol) est agité et chauffé sous reflux pendant 6 h. Le solvant est évaporé, une solution aqueuse de K₂CO₃ est ajoutée et le produit est extrait avec de l'EtOAc pour obtenir un solide jaune pâle (7.64 g, 25.7 mmol). Rendement = 140% (brut).

25

Procédure générale pour la réaction de substitution nucléophile sur le bromométhyle:

Un mélange d'acide 4-(bromométhyl)-3-(trifluorométhyl)benzoïque (200 mg) en solution dans de l'acétonitrile (5 mL) avec du K₂CO₃ (1.5 eq) et le dérivé amine souhaitée (1.05 eq) est agité et chauffé à reflux sous argon toute la nuit. L'acétonitrile est évaporée, de l'eau (30 mL) est ajoutée et le produit est extrait avec de l'AcOEt à pH = 12. La phase aqueuse est saturée avec du NaCl_(s) et acidifiée jusqu'à ce que le pH = 3 avec de l'HCl 6 N. Le produit est extrait avec du butan-1-ol. Le butan-1-ol est évaporé

30

et le solide obtenu est rincé avec de l'EtOAc afin d'éliminer les sels et les impuretés. Un solide de couleur blanche est obtenu.

Acide 4-((4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)benzoïque:

- 5 Rendement = 89%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.75 (s, 3H). ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303$ Da.

Acide 4-(3-diméthylamino-pyrrolidin-1-yl)méthyl)-3-trifluorométhyl-benzoïque

Rendement : 83%. HPLC: 92 % ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317$ Da.

10 Synthèse des acides 3-(4-méthyl-imidazol-1-yl)-5-trifluorométhyl-benzoïques

Le schéma 17 représente la méthode générale de synthèse des acides 3-aminométhyl-5-trifluorométhyl-benzoïques

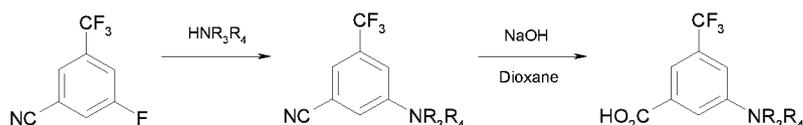


Schéma 17

15 Procédure pour la synthèse du 3-(4-méthyl-imidazol-1-yl)-5-trifluorométhyl-benzonitrile:

Une solution de 3-fluoro-5-trifluorométhyl-benzonitrile (1 eq) et de 4-méthyl-*1H*-imidazole (3eq) en DMA et agité à 145°C pendant 3h. Du NaCl_(aq) est ajouté. Le produit est extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est rincée deux fois avec de l'eau puis séchée sur Na₂SO₄ et évaporé sous pression réduite pour obtenir un solide blanc.

- 20 Rendement : 74%. HPLC: 100% ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 252$ Da.

Procédure pour la synthèse de l'acide 3-(4-méthyl-imidazol-1-yl)-5-trifluorométhyl-benzoïque:

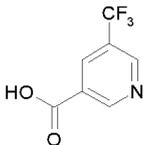
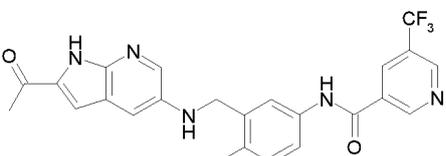
- 25 Du NaOH (10 eq, 1g/L) dans de l'eau est ajoutée à une solution de dérivé nitrile dans le dioxane (0,13M). Le mélange est chauffé sous reflux toute la nuit. Après évaporation du dioxane, la phase aqueuse est rincée avec de l'AcOEt, puis acidifiée avec du HCl 2N et extraite avec de l'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée.

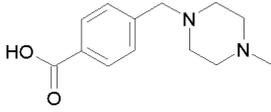
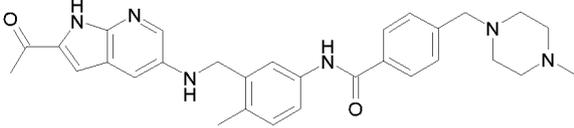
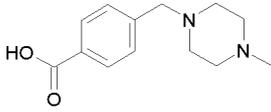
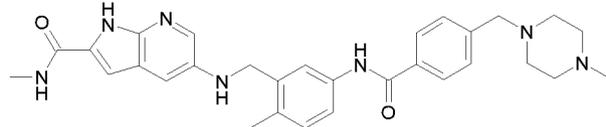
- 30 Solide blanc. Rendement : 99%. HPLC: 100%. ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271$ Da.

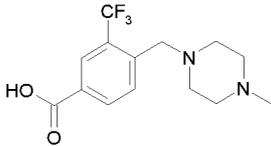
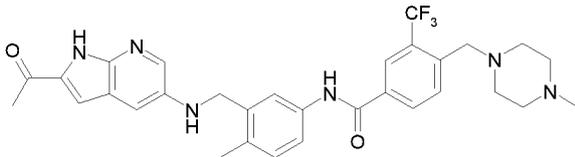
Procédure générale pour la synthèse des dérivés 5-(5-benzoylamino-2-méthyl-benzylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué.

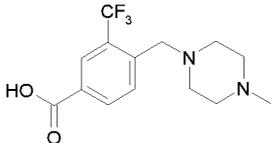
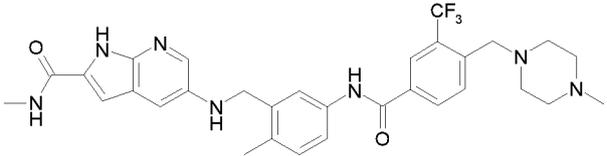
L'acide est dissous dans du DMF anhydre (0.06 mol/L) avec de la DIEA (5 eq) et du HATU (2 eq). Après 15 minutes, 5-{2-méthyl-5-[3-amino]-benzylamino}-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxilate de méthyle est ajouté lentement, et la solution est agitée à température ambiante pendant 12 heures. Le DMF est évaporé et NaHCO_{3(aq)} est ajouté. Le produit est extrait par de l'EtOAc, séché, et évaporé pour donner une huile foncée. Après purification par lavage avec du MeOH ou AcOEt, ou par chromatographie sur gel de silice, le produit attendu est obtenu en poudre jaune ou orangée.

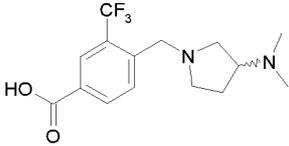
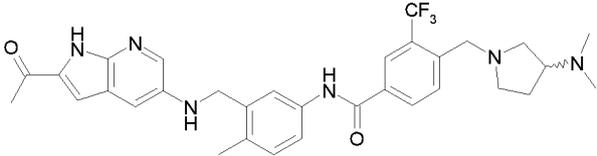
Tableau 1 montre les composés synthétisés d'après le Schéma 14 décrit ci-dessus.

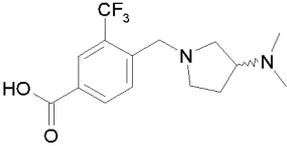
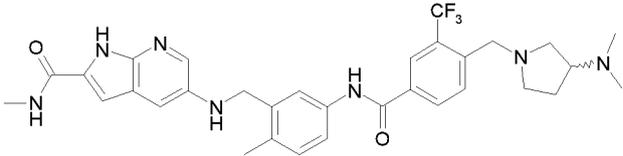
OR0721		<p>N-{3-[(2-Acétyle-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin-5-ylamino)-méthyl]-4-méthyl-phényl}-5-trifluorométhyl-nicotinamide</p>  <p>Rendement : 9%</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.80 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 7.11 – 6.92 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 5.3, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)</p> <p>HPLC: 99% ; MS : 468 (M+1)</p>
--------	---	--

OR0734		<p>N-{3-[(2-Acétylel-<i>1H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin-5-ylamino)-méthyl]-4-méthyl-phényl}-4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-benzamide</p>  <p>Rendement : 26%</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$, 2H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 7.9$, 2H), 7.17 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.07 (t, $J = 5.5$, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.42 – 2.18 (m, 11H), 2.14 (s, 3H)</p> <p>HPLC: 98% ; MS : 511 (M+1)</p>
OR0753		<p>5-{2-Méthyl-5-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-benzoylamino]-benzylamino}-<i>1H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridine-2-carboxamide</p>  <p>Rendement : 3%</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.51 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 4.5$, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.1$, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 6.4$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$, 2H), 7.16 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.99 (d, $J = 2.1$, 1H), 6.77 (d, $J = 1.7$, 1H), 5.87 (t, $J = 5.1$, 1H), 4.21 (d, $J = 5.3$, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.78 (d, $J = 4.4$, 3H), 2.32 (s, 10H), 2.15 (s, 3H), 1.23 (s, 1H).</p> <p>HPLC: 94% ; MS : 526 (M+1)</p>

OR0720		<p>N-{3-[(2-Acétylel-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin-5-ylamino)-méthyl]-4-méthyl-phényl}-4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-3-trifluorométhyl-benzamide</p>  <p>Rendement : 12%</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11.85 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.2$, 2H), 8.13 (d, $J = 2.6$, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.67 (d, $J = 7.9$, 2H), 7.21 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.08 (d, $J = 2.0$, 1H), 6.99 (d, $J = 2.6$, 1H), 6.12 (t, $J = 5.2$, 1H), 4.25 (d, $J = 5.2$, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)</p> <p>HPLC: 98% ; MS : 579 (M+1)</p>
--------	---	--

OR0751		<p><i>N</i>-Méthyle 5-{2-méthyl-5-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-3-trifluorométhyl-benzoylamino]-benzylamino}-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridine-2-carboxamide</p>  <p>Rendement : 18%</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.48 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 4.7, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.87 (t, <i>J</i> = 5.4, 1H), 4.20 (d, <i>J</i> = 5.4, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.75 (d, <i>J</i> = 4.7, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)</p> <p>HPLC: 99% ; MS : 594 (M+1)</p>
--------	---	---

OR0718		<p>N-{3-[(2-Acétylel-<i>1H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin-5-ylamino)-méthyl]-4-méthyl-phényl}-4-(3-diméthylamino-pyrrolidin-1-ylméthyl)-3-trifluorométhyl-benzamide</p>  <p>Rendement : 4%</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.21 – 8,16 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.6, 1H), 7.86 (d, J = 8.6, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.9, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.6, 1H), 6.12 (t, J = 5.2, 1H), 4.25 (d, J = 5.2, 2H), 3.87 – 3.67 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 2.82 – 2.58 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2 – 1.8 (1H), 1.37 (s, 2H)</p> <p>HPLC: 99% ; MS : 593 (M+1)</p>
--------	---	---

OR0752		<p><i>N</i>-Méthyle 5-{5-[4-(3-diméthylamino-pyrrolidin-1-ylméthyl)-3-trifluorométhyl-benzoylamino]-2-méthyl-benzylamino}-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridine-2-carboxamide</p>  <p>Rendement : 6.5%</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.51 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 4.7$, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.5$, 1H), 7.85 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.77 – 7.61 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.99 (d, $J = 2.5$, 1H), 6.77 (d, $J = 2.0$, 1H), 5.90 (t, $J = 5.6$, 1H), 4.23 (d, $J = 5.4$, 2H), 3.76 (dd, $J = 15.1, 31.8$, 2H), 2.76 (dd, $J = 5.9, 16.5$, 3H), 2.68 – 2.56 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 3H), 2.08 (d, $J = 3.3$, 5H), 1.92 – 1.82 (m, 1H), 1.63 (ddt, $J = 6.3, 8.4, 12.6$, 1H)</p> <p>HPLC: 97% ; MS : 608.2 (M+1)</p>
--------	---	--

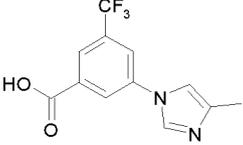
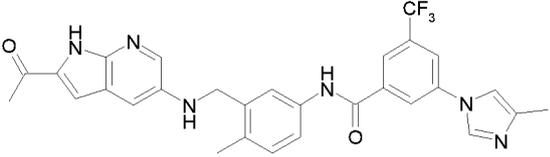
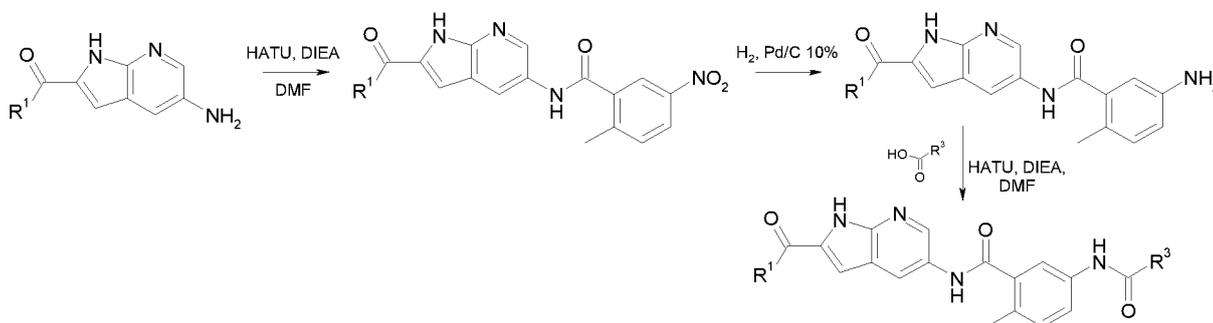
OR0719		<p>N-{3-[(2-Acétyl-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin-5-ylamino)-méthyl]-4-méthyl-phényl}-3-(4-méthyl-imidazol-1-yl)-5-trifluorométhyl-benzamide</p>  <p>Rendement : 7%</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.77 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 2.0$, 2H), 7.71 – 7.61 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.03 (d, $J = 2.1$, 1H), 6.95 – 6.75 (m, 1H), 6.07 (t, $J = 5.3$, 1H), 4.23 (d, $J = 5.3$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)</p> <p>HPLC: 97% ; MS : 547 (M+1)</p>
--------	---	--

Tableau 1 – Composés obtenus par l'exemple A

Exemple B: Synthèse des dérivés 5-(5-benzoylamino-2-méthyl-benzoylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué.

5

Le schéma 18 représente une méthode générale de synthèse des dérivés 5-(5-benzoylamino-2-méthyl-benzoylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué.



10

Schéma 18

Etape 1: Protocole général pour la préparation des dérivés 5-(2-méthyl-5-nitro-benzoylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué.

Des dérivés du 5-Amino-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué, de l'acide 2-méthyl-5-nitrobenzylique (1 eq), du HATU (1 eq), de la DIEA (5 eq) sont dissous dans du DMF anhydre et agités 48h à température ambiante. Le DMF est évaporé, du NaHCO_{3(aq)} est

5 ajouté, un précipité apparaît et est filtré, lavé avec de l'eau et de l'éther de pétrole/Et₂O.
1-[5-(2-Méthyl-5-nitro-benzoylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]-éthanone:

Rendement = 69%. ESI-MS: m/z 339 ([M+H]⁺). Pureté HPLC : 100%

5-(2-Méthyl-5-nitro-benzoylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate de
10 méthyle :

Rendement = 93%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (s, 2H), 8.37 (d, *J* = 2.5, 1H), 8.26 (dd, *J* = 2.5, 8.4, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.5, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.54 (s, 3H). ESI-MS: m/z 355 ([M+H]⁺). Pureté HPLC : 95%.

15 Etape 2: Protocole général pour la préparation des dérivés 5-(5-amino-2-méthyl-benzoylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué.

Des dérivés du 5-(2-méthyl-5-nitro-benzoylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué, du méthanol et du palladium 10% sur charbon (10% w/w) sont introduits dans un autoclave sous 30 bars de dihydrogène et agités pendant 24 h. Le mélange est

20 filtré sur célite et rincé avec du méthanol. Le solvant est évaporé pour obtenir un solide.
1-[5-(5-amino-2-méthyl-benzoylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]-éthanone:

Rendement = 99%. ESI-MS: m/z 309 ([M+H]⁺). Pureté HPLC : 92%

5-(5- amino -2-méthyl-benzoylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate de
méthyle :

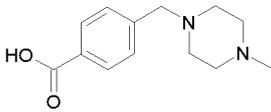
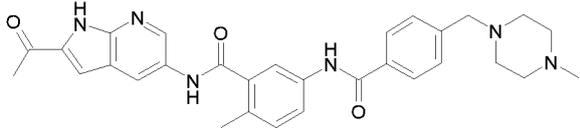
25 Rendement = 81%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.2, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.3, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). ESI-MS: m/z 325 ([M+H]⁺). Pureté HPLC : 95%.

Etape 3: Protocole général pour la préparation des dérivés 5-(5-benzoylamino-2-méthyl-benzoylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué

30 Du dérivé acide est dissous dans du DMF anhydre (0.06 mol/L) avec de la DIEA (5 eq) et du HATU (2 eq). Après 5 min, un dérivé du 5-{2-méthyl-5-[3-amino]-

benzoylamino}-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substituted est lentement ajouté et le mélange est agité pendant 12 h à température ambiante. Le DMF est évaporé et du NaHCO_{3(aq)} est ajouté. Le produit est extrait avec du EtOAc, séché, filtré et évaporé pour obtenir un mélange sombre. Après purification par lavage avec du MeOH ou de l'EtOAc ou sur colonne de silice, le produit recherché est obtenu (poudre jaune claire ou orangée).

Le Tableau 2 représente des composés synthétisés selon le schéma de synthèse 18 décrit dessus.

OR0780		<p>N-(2-Acétyl-<i>1H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin-5-yl)-2-méthyl-5-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-benzoylamino]-benzamide</p>  <p>Rendement : 5.6%</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 3.4, 2H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 5.0, 9.3, 3H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.4, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.1, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.5, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.38 (s, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.23 (s, 8H)</p> <p>HPLC: 93% ; MS : 525.3 (M+1)</p>
--------	---	--

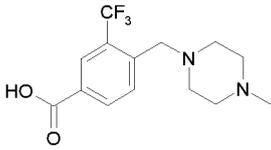
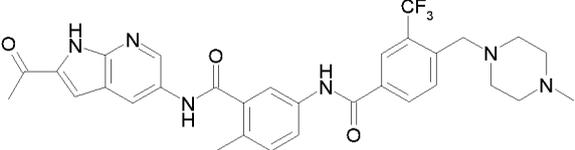
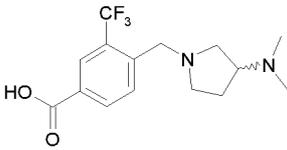
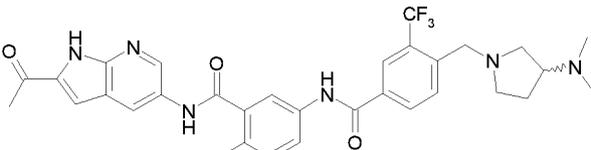
OR0781		<p>N-(2-Acétylel-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin-5-yl)-2-méthyl-5-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-3-trifluorométhyl-benzoylamino]-benzamide</p>  <p>Rendement : 10%</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 10.53 (d, <i>J</i> = 7.0, 2H), 8.62 (d, <i>J</i> = 3.8, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> = 12.6, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.4, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 7.49 – 7.23 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 11.4, 11H), 2.17 (s, 3H)</p> <p>HPLC: 97% ; MS : 593 (M+1)</p>
OR0782		<p>N-(2-Acétylel-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin-5-yl)-2-méthyl-5-[4-(3-diméthylamino-pyrrolidin-1-ylméthyl)-3-trifluorométhyl-benzoylamino]-benzamide</p>  <p>Rendement : 8%</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 10.53 (d, <i>J</i> = 6.5, 2H), 8.62 (d, <i>J</i> = 3.6, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> = 9.9, 2H), 8.01 – 7.76 (m, 3H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 4.9, 15.6, 2H), 3.94 – 3.68 (m, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.66 (dd, <i>J</i> = 8.0, 15.0, 2H), 2.57 (s, 4H), 2.39 (s, 4H), 2.13 (s, 6H), 1.99 – 1.80 (m, 1H), 1.78 – 1.57 (m, 1H)</p> <p>HPLC: 98% ; MS : 607 (M+1)</p>

Tableau 2 – Composés obtenus par l'exemple B

Exemple C: Synthèse des acides 5-substitué-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxyliques.

Une méthode générale pour synthétiser les acides 5-substitué-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxyliques est représentée dans le schéma 19.

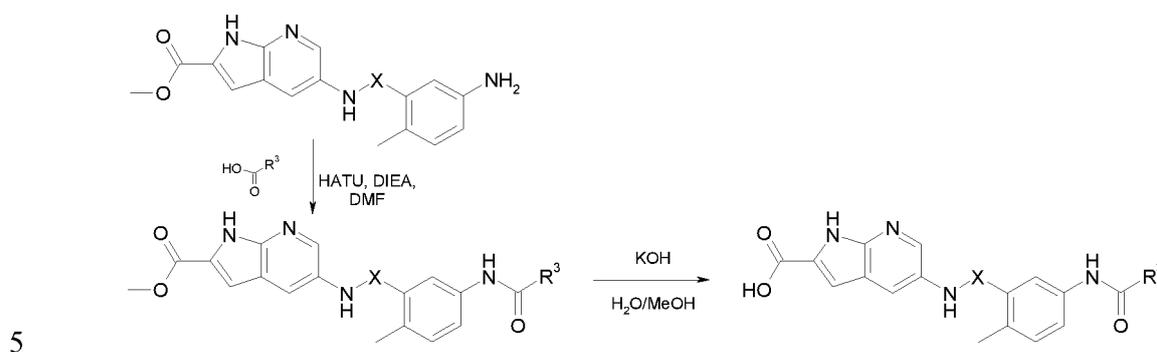


Schéma 19

Etape 1: Protocole général pour la préparation des dérivés 5-(5-benzoylamino-2-méthyl-benzoylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate de méthyle.

Un dérivé acide est dissous dans du DMF anhydre (0.06 mol/L) avec de la DIEA (5 eq) et du HATU (2 eq). Après 15 min, des dérivés 5-{2-méthyl-5-[3-amino]-benzoylamino}-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-substitué sont lentement ajoutés et le mélange est agité pendant 12h à température ambiante. Le DMF est évaporé et du NaHCO_{3(aq)} est ajouté. Le produit est extrait avec de l'EtOAc, séché, filtré et évaporé pour obtenir un mélange sombre. Après purification par lavage avec du MeOH ou de l'EtOAc ou par colonne sur silice, le produit recherché est obtenu (poudre jaune claire ou orangée).

5-{2-Méthyl-5-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-benzoylamino]-benzoylamino}-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate de méthyle

Rendement = 8%. ESI-MS: m/z 541.4 ([M+H]⁺). Pureté HPLC : 95%

20 5-{2-Méthyl-5-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-3-trifluorométhyl-benzoylamino]-benzoylamino}-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate de méthyle

Rendement = 16%. ESI-MS: m/z 595.2 ([M+H]⁺). Pureté HPLC : 94%

5-{2-Méthyl-5-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-3-trifluorométhyl-benzoylamino]-benzoylamino}-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate de méthyle

25 Rendement = 30%. ESI-MS: m/z 609.3 ([M+H]⁺). Pureté HPLC : 99%

5-{5-[4-(3-Diméthylamino-pyrrolidin-1-ylméthyl)-3-trifluorométhyl-benzoylamino]-2-méthyl-benzoylamino}-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate de méthyle

Rendement = 28%. ESI-MS: m/z 609.2 ($[M+H]^+$). Pureté HPLC : 95 %

5-{2-Méthyl-5-[3-(4-méthyl-imidazol-1-yl)-5-trifluorométhyl-benzoylamino]-benzylamino}-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate de méthyle

Rendement = 29%. ESI-MS: m/z 563.2 ($[M+H]^+$). Pureté HPLC : 94.8 %

5

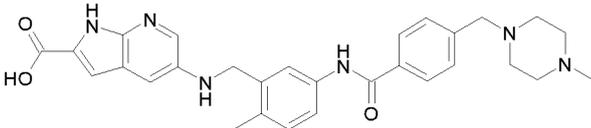
Etape 2: Protocole général pour la préparation des dérivés acides 5-(5-benzoylamino-2-méthyl-benzoylamino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxyliques.

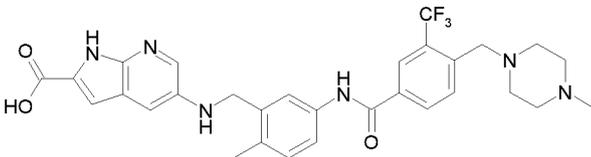
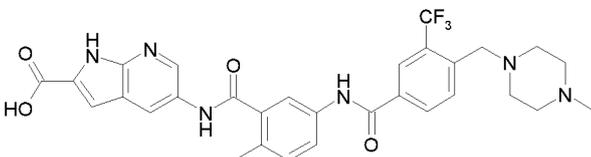
Une suspension d'ester méthylique et d'hydroxyde de potassium (5 eq) dans un mélange (50/50) d'eau et de méthanol est chauffée à 65°C pendant 18 heures. Le méthanol est évaporé et le pH neutralisé à pH 7 avec de l'HCl 6N. Après évaporation du solvant, le produit brut est purifié par chromatographie du gel de silice (eau / acétonitrile) donnant un solide brunâtre.

10

Le Tableau 3 représente les composés synthétisés selon le schéma de synthèse 19 décrit ci-dessus.

15

OR0692	<p>Acide 5-{2-méthyl-5-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-benzoylamino]-benzylamino}-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridine-2-carboxylique</p>  <p>Rendement : 76%</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.2, 2H), 7.73 – 7.59 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.1, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 1.7, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.38 (s, 7H), 2.32 (s, 4H), 2.19 (s, 3H)</p> <p>HPLC: 98% ; MS : 513 (M+1)</p>
--------	--

OR0623	<p>Acide 5-{2-Méthyl-5-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-3-trifluorométhyl-benzoylamino]-benzylamino}-<i>1H</i>-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylique</p>  <p>Rendement : 54%</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.24 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.22-8.15 (m, 2H), 7.94-7.93 (d, 1H), 7.88-7.85 (d, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.19-7.16 (d, 1H), 6.95-6.94 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.94 – 5.73 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.46-2.24 (m, 11H), 2.16 (s, 3H).</p> <p>HPLC: 100% ; MS : 581 (M+1)</p>
OR0810	<p>Acide 5-{2-méthyl-5-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-3-trifluorométhyl-benzoylamino]-benzoylamino}-<i>1H</i>-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylique</p>  <p>Rendement : 74%</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.15 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.55 (2 s, 2H), 8.34 – 8.18 (m, 2H), 8.03 – 7.77 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.7, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.46 – 2.32 (m, 10H), 2.21 (s, 3H)</p> <p>HPLC: 99% ; MS : 595 (M+1)</p>

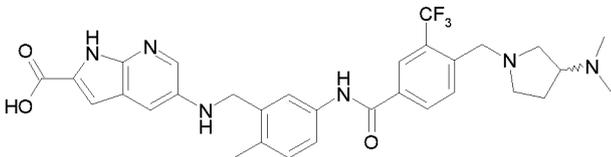
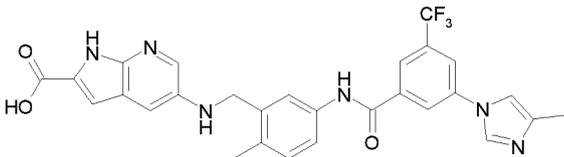
OR0528	<p>Acide 5-{5-[4-(3-diméthylamino-pyrrolidin-1-ylméthyl)-3-trifluorométhyl-benzoylamino]-2-méthyl-benzylamino}-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridine-2-carboxylique</p>  <p>Rendement : 28%</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.4$, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.91 – 3.59 (m, 3H), 2.98 – 2.79 (m, 1H), 2.64 (t, $J = 7.7$, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.97 – 1.82 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 1H)</p> <p>HPLC: 95% ; MS : 595 (M+1)</p>
OR0653	<p>Acide 5-{2-méthyl-5-[3-(4-méthyl-imidazol-1-yl)-5-trifluorométhyl-benzoylamino]-benzylamino}-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridine-2-carboxylique</p>  <p>Rendement : 64%</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 2.6$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 2.1$, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.34 (d, $J = 6.6$, 7H)</p> <p>HPLC: 98% ; MS : 549 (M+1)</p>

Tableau 3 – Composés obtenus par l'exemple C

TESTS BIOLOGIQUES

Matériel et méthode:

5 1) Essais kinases *in vitro* (tables 4 to 15)

L'activité inhibitrice des composés sur plusieurs kinases incluant BRAF, EGFR (ErbB1), EGFR (ErbB1) T790M L858R, FGFR2, KDR (VEGFR2), PDGFRA (PDGFR alpha), SRC et d'autres a été évaluée par Invitrogen en utilisant la technologie Z'-LYTE[®]. Rapidement, l'essai biochimique basé sur la fluorescence Z'-LYTE[®] utilise des enzymes couplées et se base sur la différence de sensibilité des peptides phosphorylés et non phosphorylés au clivage protéolytique. Le substrat peptidique est marqué avec 2 fluorophores- un à chaque extrémité- permettant un transfert de fluorescence (FRET).

Les composés sont testés dans des puits à la concentration finale de 1% en DMSO. Pour calculer les IC₅₀, 10 concentrations du composé sont préparées par des dilutions sérielles au tiers à partir de la concentration de départ. Tous les peptides, kinases et mélanges sont dilués dans une concentration concentrée deux fois dans le tampon kinase. Toutes les solutions d'ATP sont diluées dans une concentration de travail 4 fois concentrée (50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA). La concentration apparente K_m de l'ATP est déterminée dans des tests préliminaires utilisant également un essai Z'-LYTE[®].

Chaque composé est incubé à la concentration de 100 nM (à l'exception des tests d'activité sur les kinases ABL et ABL T315I pour lesquels les composés sont incubés à la concentration de 10 µM) et les tableaux 4 à 15 résumant les résultats obtenus.

2) Essais *in vitro* de prolifération cellulaire (tables 16 to 24)

Les lignées cellulaires cancéreuses (5x10³ cellules par puits) ou les cellules HUVEC (1x10⁴ cellules par puits) sont distribuées dans des plaques 96 puits et incubées avec des concentrations croissantes (de 10 nM à 3 µM) de composé pendant 72 heures. La

prolifération cellulaire est mesurée en utilisant du MTT (bromure de 3[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-2,5-diphényltétrazolium). Les valeurs EC_{50} ont été calculées à partir de courbes dose-réponse sigmoïdales en utilisant le logiciel Prism 5.0 Graph-Pad (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA), en normalisant les valeurs à celles des puits 5 contrôle traités avec du DMSO (0%) et les puits contrôle traités avec du SDS 1% (100%).

Résultats Biologiques:

Les essais kinase *in vitro* démontrent que plusieurs structures moléculaires sont 10 inhibitrices de kinases. 12 composés sont capables d'inhiber au moins 4 des kinases testées (IC_{50} inférieure à 100 nM sur chacune de ces kinases puisque le pourcentage d'inhibition est supérieur à 50% à la concentration de composé de 100 nM, excepté pour ABL et ABL T315I pour lesquelles l' IC_{50} sera inférieure à 10 μ M). Il faut noter que ces 15 composés sont inhibiteurs de kinases qui sont différentes les unes des autres et appartenant à plusieurs familles distinctes (sérine/threonine kinases et tyrosine kinases) et impliquées dans différentes voies de la progression tumorale comme expliqué dans l'introduction (angiogénèse, migration, métastases, croissance tumorale ...). Ces composés sont donc des inhibiteurs multikinases à large spectre.

L'efficacité anti-proliférative des composés a été évaluée soit sur des lignées 20 issues de cellules tumorales soit sur des cellules endothéliales primaires mimant le processus d'angiogénèse. L' EC_{50} correspond à la concentration en composé nécessaire pour inhiber 50% de la prolifération cellulaire. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 16 à 24.

Plusieurs composés sont fortement inhibiteurs de la prolifération cellulaire dans chaque 25 type cellulaire testé et présentent des propriétés anti-angiogénique sur les HUVEC. L'ensemble de ces résultats indique que les composés de la présente invention sont capables de bloquer au moins 2 voies de la croissance tumorale (prolifération des cellules épithéliales et angiogénèse).

BRAF	
< 50 %	≥ 50 %
OR0528, OR0623, OR0653, OR0692, OR0780, OR0782	OR0718, OR0719, OR0720, OR0721, OR0751, OR0752, OR0753, OR0781

5 Tableau 4 : Essai kinase *in vitro*. Chaque composé a été incubé à la concentration de 100 nM en présence d'une concentration de 100 μ M d'ATP. L'activité inhibitrice est représentée par le pourcentage d'inhibition de l'activité de la kinase comparée au contrôle.

EGFR (ErbB1)	
< 50 %	≥ 50 %
OR0719, OR0721, OR0780	OR0528, OR0623, OR0653, OR0692, OR0718, OR0720, OR0751, OR0752, OR0753, OR0781, OR0782

10 Tableau 5: Essai kinase *in vitro*. Chaque composé a été incubé à la concentration de 100 nM en présence d'une concentration d'ATP à l'apparent Km. L'activité inhibitrice est représentée par le pourcentage d'inhibition de l'activité de la kinase comparée au contrôle.

EGFR (ErbB1) T790M L858R	
< 50 %	≥ 50 %
OR0692, OR0719, OR0721, OR0780, OR0782	OR0528, OR0623, OR0653, OR0718, OR0720, OR0751, OR0752, OR0753, OR0781

15 Tableau 6: Essai kinase *in vitro*. Chaque composé a été incubé à la concentration de 100 nM en présence d'une concentration d'ATP à l'apparent Km. L'activité inhibitrice est représentée par le pourcentage d'inhibition de l'activité de la kinase comparée au contrôle.

FGFR2	
< 50 %	≥ 50 %
OR0653, OR0692, OR0719, OR0721, OR0753, OR0780	OR0528, OR0623, OR0718, OR0720, OR0751, OR0752, OR0781, OR0782

Tableau 7: Essai kinase *in vitro*. Chaque composé a été incubé à la concentration de 100 nM en présence d'une concentration d'ATP à l'apparent Km. L'activité inhibitrice est représentée par le pourcentage d'inhibition de l'activité de la kinase comparée au

5 contrôle.

KDR (VEGFR2)	
< 50 %	≥ 50 %
OR0719, OR0780	OR0528, OR0623, OR0653, OR0692, OR0718, OR0720, OR0721, OR0751, OR0752, OR0753, OR0781, OR0782

Tableau 8: Essai kinase *in vitro*. Chaque composé a été incubé à la concentration de 100 nM en présence d'une concentration d'ATP à l'apparent Km. L'activité inhibitrice est représentée par le pourcentage d'inhibition de l'activité de la kinase comparée au

10 contrôle.

PDGFRA (PDGFR alpha)	
< 50 %	≥ 50 %
OR0719	OR0528, OR0623, OR0653, OR0692, OR0718, OR0720, OR0721, OR0751, OR0752, OR0753, OR0780, OR0781, OR0782,

Tableau 9: Essai kinase *in vitro*. Chaque composé a été incubé à la concentration de 100 nM en présence d'une concentration d'ATP à l'apparent Km. L'activité inhibitrice est représentée par le pourcentage d'inhibition de l'activité de la kinase comparée au

15 contrôle.

SRC	
< 50 %	≥ 50 %
OR0780	OR0528, OR0623, OR0653, OR0692, OR0718, OR0719, OR0720, OR0721, OR0751, OR0752, OR0753, OR0781, OR0782

Tableau 10 : Essai kinase *in vitro*. Chaque composé a été incubé à la concentration de 100 nM en présence d'une concentration d'ATP à l'apparent Km. L'activité inhibitrice est représentée par le pourcentage d'inhibition de l'activité de la kinase comparée au

5 contrôle.

ABL	
< 50 %	≥ 50 %
	OR0528, OR0623, OR0653

Tableau 11 : Essai kinase *in vitro*. Chaque composé a été incubé à la concentration de 10 µM en présence d'une concentration d'ATP à l'apparent Km. L'activité inhibitrice est représentée par le pourcentage d'inhibition de l'activité de la kinase comparée au

10 contrôle.

ABL T315I	
< 50 %	≥ 50 %
OR0653	OR0528, OR0623

Tableau 12 : Essai kinase *in vitro*. Chaque composé a été incubé à la concentration de 10 µM en présence d'une concentration d'ATP à l'apparent Km. L'activité inhibitrice est représentée par le pourcentage d'inhibition de l'activité de la kinase comparée au

15 contrôle.

FGFR1	
< 50 %	≥ 50 %
OR0653	OR0623

5 Tableau 113 : Essai kinase *in vitro*. Chaque composé a été incubé à la concentration de 100 nM en présence d'une concentration d'ATP à l'apparent Km. L'activité inhibitrice est représentée par le pourcentage d'inhibition de l'activité de la kinase comparée au contrôle.

VEGFR1	
< 50 %	≥ 50 %
OR0623, OR0653	

10 Tableau 124 : Essai kinase *in vitro*. Chaque composé a été incubé à la concentration de 100 nM en présence d'une concentration d'ATP à l'apparent Km. L'activité inhibitrice est représentée par le pourcentage d'inhibition de l'activité de la kinase comparée au contrôle.

PDGFRB	
< 50 %	≥ 50 %
OR0653	OR0623

15 Tableau 135 : Essai kinase *in vitro*. Chaque composé a été incubé à la concentration de 100 nM en présence d'une concentration d'ATP à l'apparent Km. L'activité inhibitrice est représentée par le pourcentage d'inhibition de l'activité de la kinase comparée au contrôle.

A549		
EC ₅₀ ≤ 100 nM	100 nM < EC ₅₀ < 1 μM	EC ₅₀ ≥ 1 μM
		OR0528, OR0623, OR0653, OR0692, OR0718, OR0719, OR0720, OR0721, OR0751, OR0752, OR0753, OR0780, OR0781, OR0782, Erlotinib

Tableau 14 : Activité anti-proliférative des composés de l'invention sur la lignée cellulaire A549.

HepG2		
$EC_{50} \leq 100 \text{ nM}$	$100 \text{ nM} < EC_{50} < 1 \text{ }\mu\text{M}$	$EC_{50} \geq 1 \text{ }\mu\text{M}$
	OR0752	OR0623, OR0753, OR0781, OR0782, Dasatinib

5 Tableau 15 : Activité anti-proliférative des composés de l'invention sur la lignée cellulaire HepG2

HuCCT1		
$EC_{50} \leq 100 \text{ nM}$	$100 \text{ nM} < EC_{50} < 1 \text{ }\mu\text{M}$	$EC_{50} \geq 1 \text{ }\mu\text{M}$
	OR0752	Dasatinib, OR0721, OR0753, OR0781, OR0782

Tableau 16 : Activité anti-proliférative des composés de l'invention sur la lignée cellulaire HuCCT1

HuH6 Clone 5		
$EC_{50} \leq 100 \text{ nM}$	$100 \text{ nM} < EC_{50} < 1 \text{ }\mu\text{M}$	$EC_{50} \geq 1 \text{ }\mu\text{M}$
	OR0751, OR0752, OR0753	OR0781, OR0782

10 Tableau 17 : Activité anti-proliférative des composés de l'invention sur la lignée cellulaire HuH6 Clone 5

HuH7		
$EC_{50} \leq 100 \text{ nM}$	$100 \text{ nM} < EC_{50} < 1 \text{ }\mu\text{M}$	$EC_{50} \geq 1 \text{ }\mu\text{M}$
		OR0753, OR0782

Tableau 20 : Activité anti-proliférative des composés de l'invention sur la lignée cellulaire HuH7

HT29		
$EC_{50} \leq 100 \text{ nM}$	$100 \text{ nM} < EC_{50} < 1 \text{ }\mu\text{M}$	$EC_{50} \geq 1 \text{ }\mu\text{M}$
	OR0752	OR0623, OR0721, OR0780, OR0781, OR0782

Tableau 21 : Activité anti-proliférative des composés de l'invention sur la lignée cellulaire HT29

BxPC-3		
$EC_{50} \leq 100 \text{ nM}$	$100 \text{ nM} < EC_{50} < 1 \text{ }\mu\text{M}$	$EC_{50} \geq 1 \text{ }\mu\text{M}$
		OR0528, OR0623, OR0653

5 Tableau 22 : Activité anti-proliférative des composés de l'invention sur la lignée cellulaire BxPC-3

H1975		
$EC_{50} \leq 100 \text{ nM}$	$100 \text{ nM} < EC_{50} < 1 \text{ }\mu\text{M}$	$EC_{50} \geq 1 \text{ }\mu\text{M}$
	OR0752, OR0781	OR0623, OR0721, OR0780, OR0782

Tableau 23 : Activité anti-proliférative des composés de l'invention sur la lignée cellulaire H1975

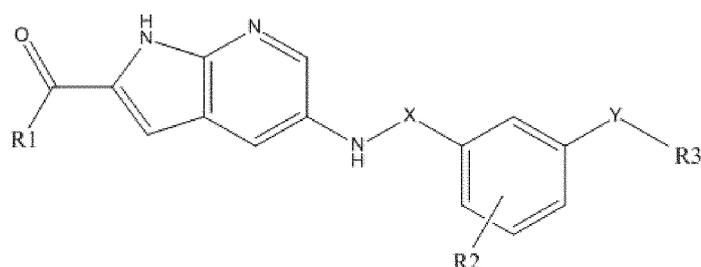
10

HUVEC		
$EC_{50} \leq 100 \text{ nM}$	$100 \text{ nM} < EC_{50} < 1 \text{ }\mu\text{M}$	$EC_{50} \geq 1 \text{ }\mu\text{M}$
OR0752		OR0623, OR0780, OR0782

Tableau 24 : Activité anti-proliférative des composés de l'invention sur les cellules endothéliales primaires HUVEC

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I):



5

(I)

caractérisé en ce que,

- R1 est un groupe alkyle en C₁ à C₆, un groupe hydroxyle, ou NR₄R₅,
- R4 et R5 sont indépendamment un atome d'hydrogène, et/ou un groupe alkyle en C₁ à C₆,
- X est un CH₂, C(S) ou C(O),
- R2 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, en C₁ à C₆, ou un atome d'halogène,
- Y est choisi parmi HNC(O), HNC(S), HNSO₂, HNC(O)CH₂, HNC(S)CH₂, HNC(O)NH, HNC(S)NH, CH₂NHC(O), C(O)NH et C(O)NHCH₂, CH₂NHC(S), de préférence HNC(O),
- R3 est choisi parmi le groupe consistant en :
 - un aryle, de préférence un groupe phényle mono or polysubstitué avec:
 - un groupe hydroxyle,
 - un atome d'halogène,
 - un groupe alkyle aminé en C₁ à C₆, de préférence un groupe alkyle aminé en C₁ à C₆ secondaire,
 - un groupe alkoxy en C₁ à C₆,
 - une amine substituée par un hétéroaryle comme un thiazole, ou imidazole, le dit hétéroaryle éventuellement monosubstitué par un méthyle
 - un groupe trifluoroalkoxy en C₁ à C₆, de préférence un trifluorométhoxy,

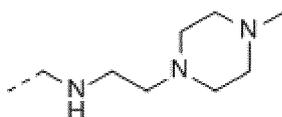
10

15

20

25

- un groupe alkyle, en C₁ à C₆, de préférence un méthyle ou isopropyle,
- un groupe trifluoroalkyle en C₁ à C₆, de préférence un trifluorométhyle,
- 5 - un groupe hétéroaryle comme un thiazole, ou imidazole éventuellement monosubstitué par un méthyle,
- un hétérocycle aliphatique, éventuellement substitué par un groupe méthyle, un groupe hydroxyle, un groupe amine, -NHCH₃, ou -N(CH₃)₂,
- 10 - un groupe alkyle substitué par un hétérocycle, où le dit hétérocycle est éventuellement substitué par un groupe méthyle, un groupe hydroxyle, un groupe amine, -NHCH₃, ou -N(CH₃)₂, ou
- le fragment:



- 15 - un groupe hétéroaryle de préférence choisi parmi le groupe dihydrobenzofurane, indole, benzodioxole, benzotriazole, pyridine éventuellement substitué avec un groupe alkyle en C₁ à C₆, un groupe trifluoroalkyle en C₁ à C₆, un atome d'halogène et/ou un hydroxyle,
- un groupe cyclique non aromatique monosubstitué, de préférence un alkyle cyclique en C₃ à C₁₀, monosubstitué avec un hydroxyle, un halogène, un
- 20 groupe alkyle aminé, un alkoxy en C₁ à C₆, un trifluoroalkoxy en C₁ à C₆, un groupe alkyle, un trifluoroalkyle en C₁ à C₆,

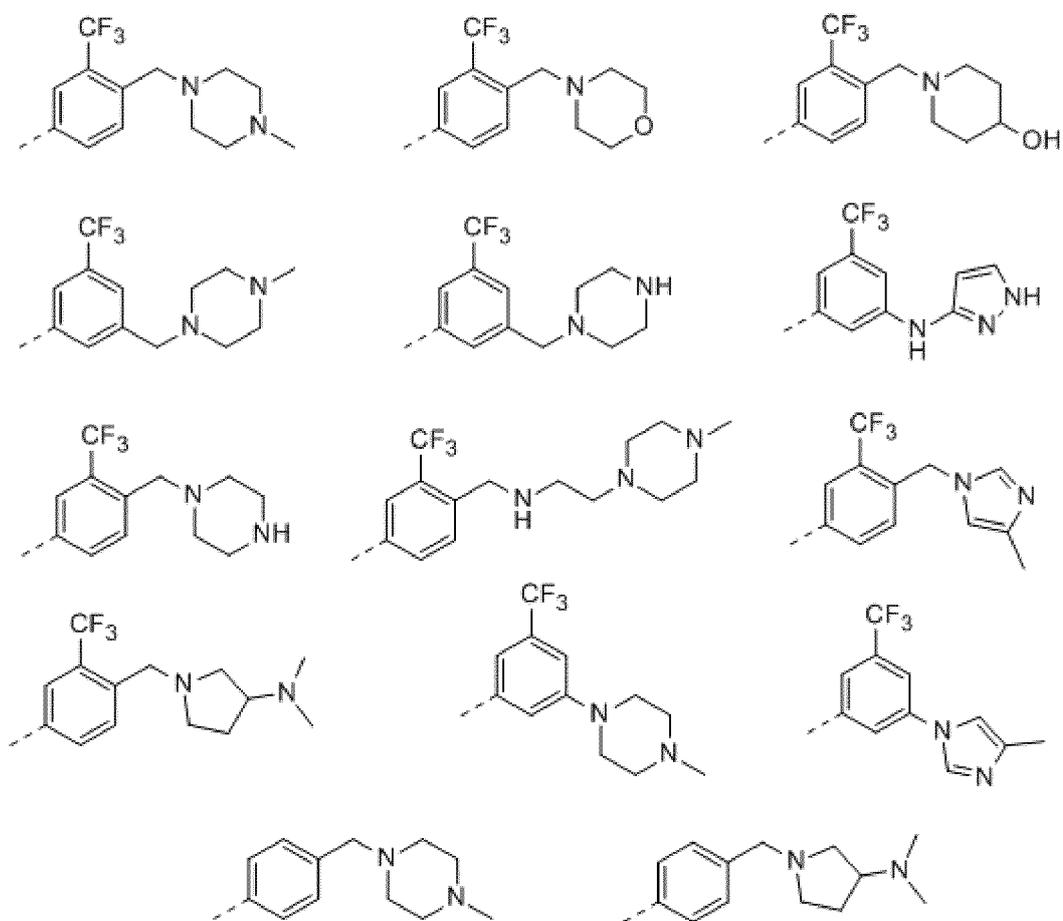
et/ou des sels, solvants, énantiomères, diastéréoisomères, pharmaceutiquement
25 acceptables de ceux-ci, ou leurs mélanges.

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

- X est un CH₂
- R₂ est un alkyle en C₁ à C₆, de préférence un groupe méthyle, ou un atome
- 30 d'halogène de préférence un atome de fluor ou de chlore.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que :

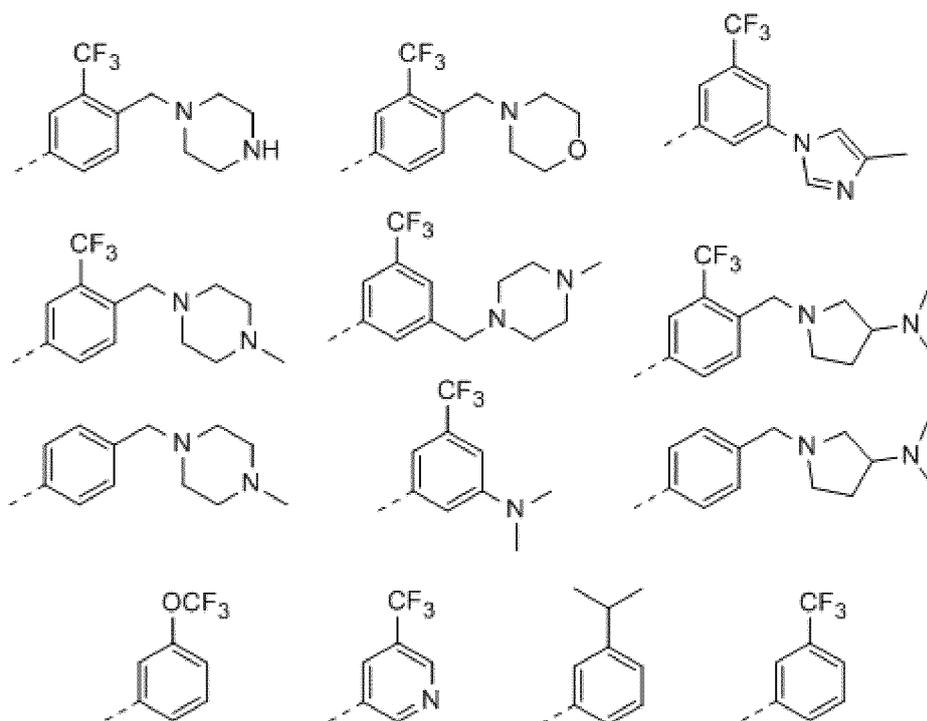
- R1 est un alkyle en C₁ à C₆, de préférence un méthyle, ou -NHMe,
- R2 est un méthyle ou un atome de chlore,
- Y est HNC(O), HNC(O)CH₂, HNC(O)NH, HNC(S)NH, C(O)NH,
5 C(O)NHCH₂, ou CH₂NHC(O), de préférence HNC(O),
- R3 est choisi parmi le groupe consistant en :
 - un groupe phényle monosubstitué avec un groupe trifluoroalkyle en C₁
à C₆, un groupe trifluoroalkoxy en C₁ à C₆, un groupe alkyle, en C₁ à C₆,
un halogène, ou un groupe thiazole de préférence monosubstitué par un
10 CF₃ ou un groupe méthyle,
 - un groupe phényle polysubstitué avec un trifluoroalkyle en C₁ à C₆, un
groupe alkyle aminé en C₁ à C₆, et/ou un groupe hydroxyle,
 - un groupe pyridine, éventuellement substitué avec un groupe alkyle en
C₁ à C₆ ou un trifluoroalkyl en C₁ à C₆, de préférence méthyle et/ou a
15 trifluorométhyle,
 - un groupe cyclique non aromatique choisi entre un alkyle cyclique en
C₃ à C₁₀, substitué avec un groupe alkyle et/ou un trifluoroalkyl en C₁ à
C₆,
 - un fragment choisi parmi les groupes :



4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que :

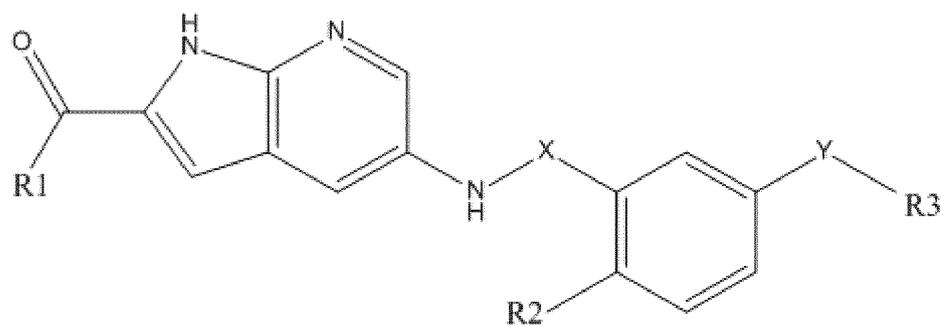
5

- R1 est un groupe méthyle ou -NHMe,
- R2 est un groupe méthyle,
- Y est un HNC*(O), où C* est lié à R3 et
- R3 est choisi parmi les groupes :



5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 de formule générale (II) :

5

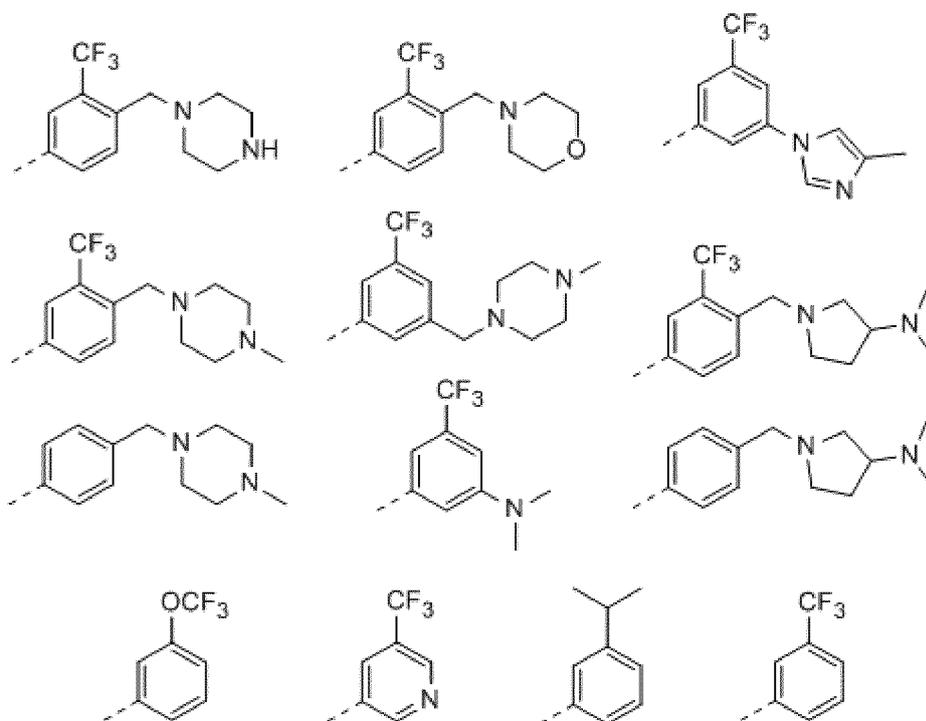


(II)

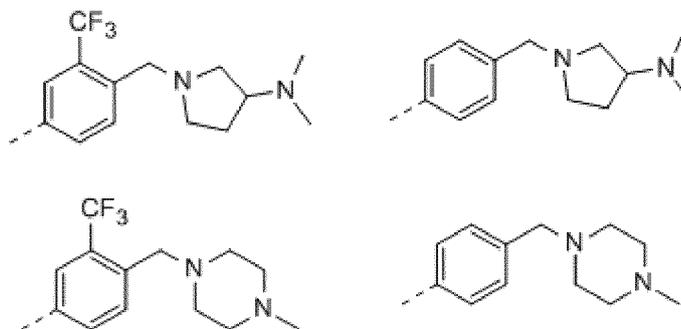
caractérisé en ce que,

10

- R1 est un groupe méthyle ou -NHMe
- X est un CH₂,
- R2 est un groupe méthyle,
- Y est un HNC*(O), où C* est lié à R3 et
- R3 est choisi parmi les groupes :



, de préférence R3 est choisi parmi les groupes suivants:



5

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 2-5, caractérisé en ce que R1 est un groupe hydroxyle, le sel correspondant de celui-ci, et/ou X est un C=O à la place de CH₂.

10

7. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1-6, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une des étapes suivantes :

- 5 a) dans le cas où X est un CO, la liaison NH-CO est formée par des techniques de couplage peptidique avec un acide carboxylique aromatique de préférence substitué avec un groupe NO₂, de préférence en utilisant un carbodiimide ou un agent de couplage uronium, ou dans le cas où X représente un CH₂, la liaison NH-CH₂ est formée par une amination réductrice avec un aldéhyde aromatique substitué avec un groupe NO₂, de préférence en présence d'anhydride borique, et
- 10 b) éventuellement : réduction du groupe NO₂ en groupe NH₂, de préférence par hydrogénation, comme une hydrogénation catalytique par exemple en présence de palladium sur charbon sous une atmosphère contenant de l'hydrogène.
8. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1-6, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une des étapes suivantes, de préférence
- 15 après l'étape (a) et/ou (b) de la méthode de la revendication 7:
- c₁) formation d'une urée dans le cas où Y est un groupement HNC(O)NH, en faisant réagir le composé obtenu dans l'étape b) avec un isocyanate,
- c₂) formation d'une thiourée dans le cas où Y est un groupement HNC(S)NH, en faisant réagir le composé obtenu dans l'étape b) avec un
- 20 isothiocyanate,
- c₃) formation d'une sulfamide dans le cas où Y est un HNSO₂, par réaction du composé obtenu dans l'étape b) avec un sulfonyle d'halogène, comme un sulfonyl chloride,
- c₄) formation d'un amide dans le cas où Y est un groupement HNC(O), de
- 25 préférence en faisant réagir le composé obtenu dans l'étape b) avec un acide carboxylique activé, comme un chlorure d'acyle, ou
- c₅) formation d'un thioamide dans le cas où Y est un groupement HNC(S), en particulier en faisant réagir les composés obtenus dans l'étape c₄) avec le réactif de Lawesson,
- 30 d) éventuellement, saponification du produit obtenu, de préférence en utilisant du KOH.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1-6 caractérisé en ce qu'il est un médicament.
- 5 10. Composés selon l'une quelconques des revendications 1 à 6 utilisé en tant qu'inhibiteurs de protéines kinases dans des pathologies comme les cancers plus particulièrement dans le cas des cancers liquides comme les tumeurs hématologiques tels que les leucémies, désordres myéloprolifératifs aigus ou chroniques, ou des cancers solides tels que les cancers des cellules squameuses, du poumon à petites cellules, du poumon à non petites cellules, gastrointestinal, 10 pancréatique, des cellules gliales comme le glioblastome et la neurofibromatose, cervical, ovarien, hépatique, de la vessie, du sein, colorectal, endométrial, des glandes salivaires, rénal, de la prostate, de la vulve, thyroïdien, les sarcomes, astrocytomes, mélanomes, et toute autre maladie issue d'une dérégulation des protéines kinases préférentiellement les désordres immunologiques, maladies 15 inflammatoires, maladies thrombotiques, maladies neurodégénératives, maladies osseuses, dégénérescence maculaire, fibrose, cystogénèse, maladies hyperproliférative.
- 20 11. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et un excipient pharmaceutique acceptable.

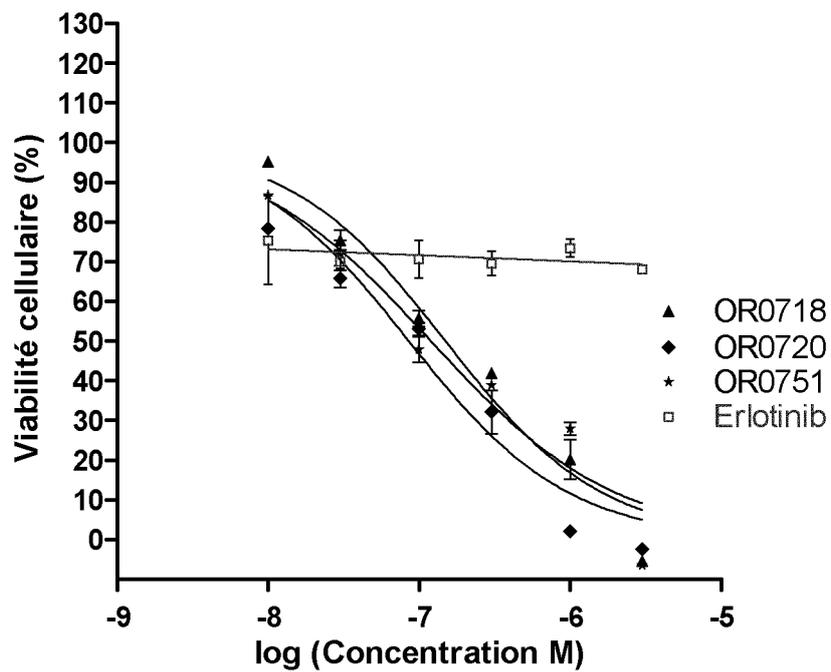
A549

Figure 1

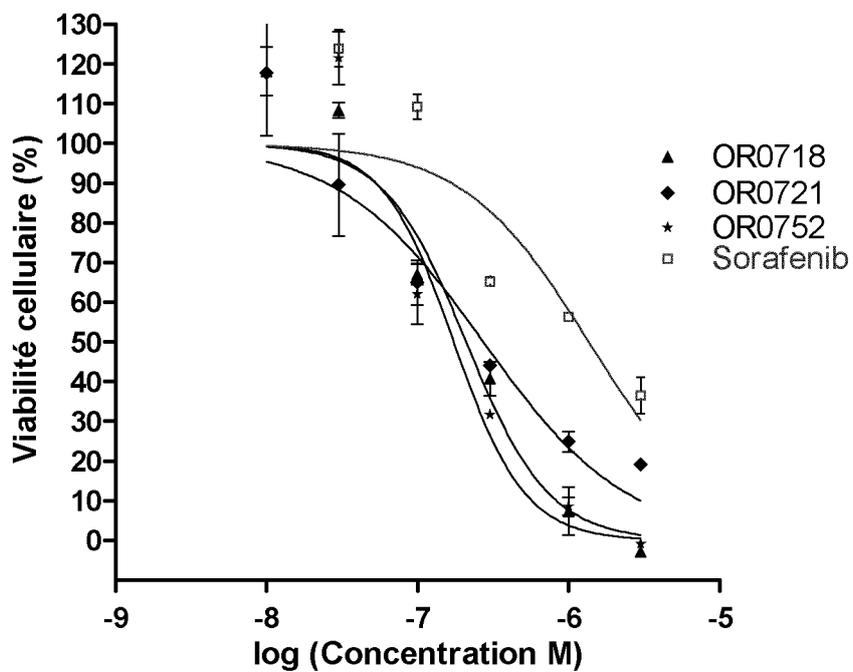
HepG2

Figure 2

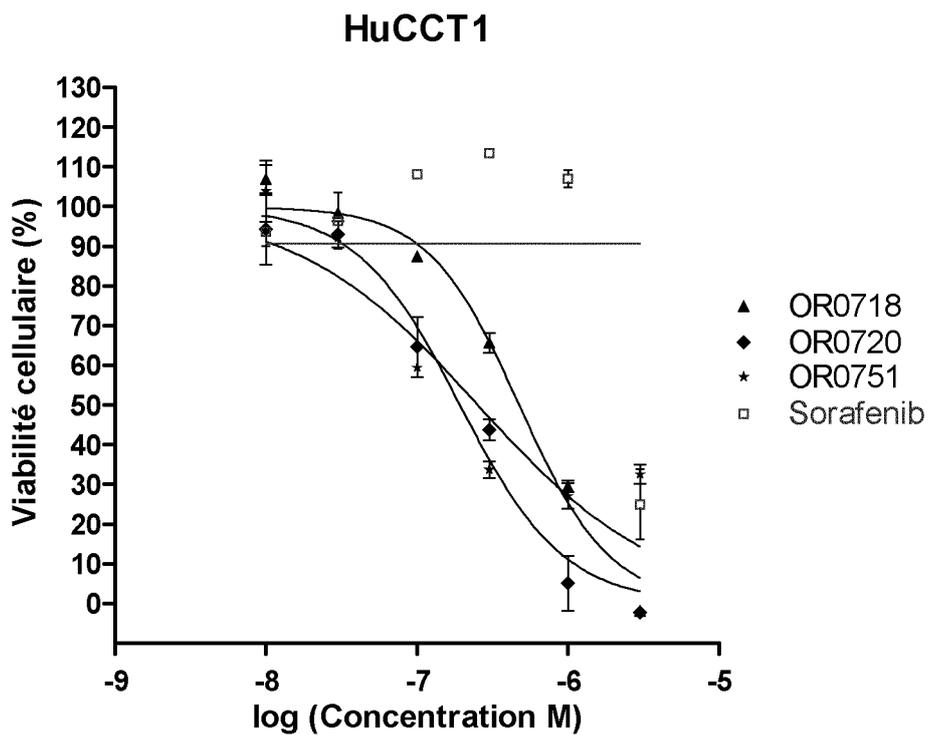


Figure 3

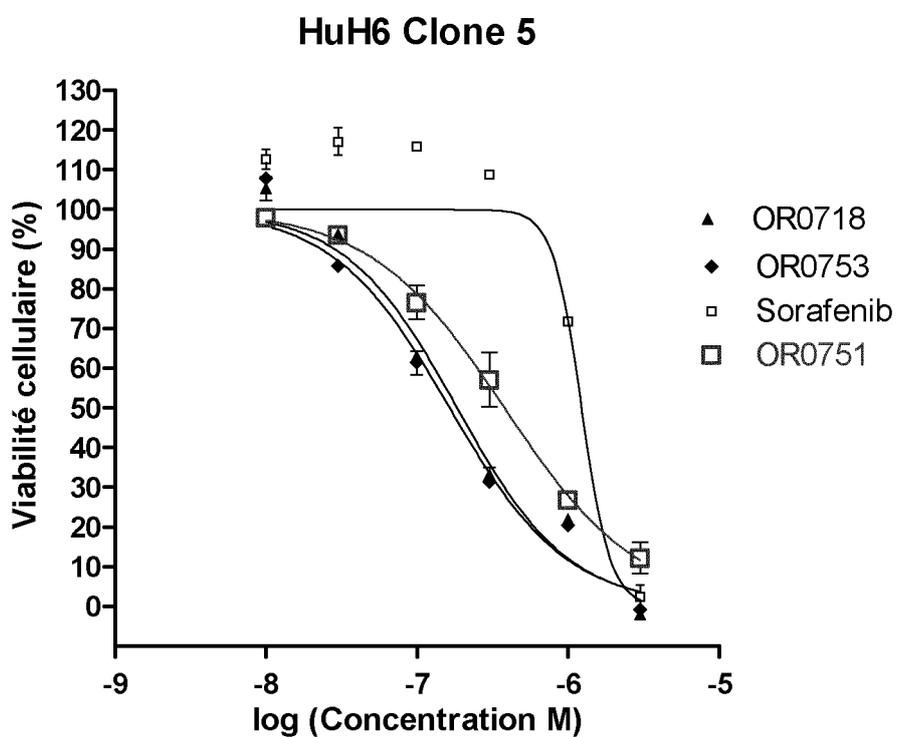


Figure 4

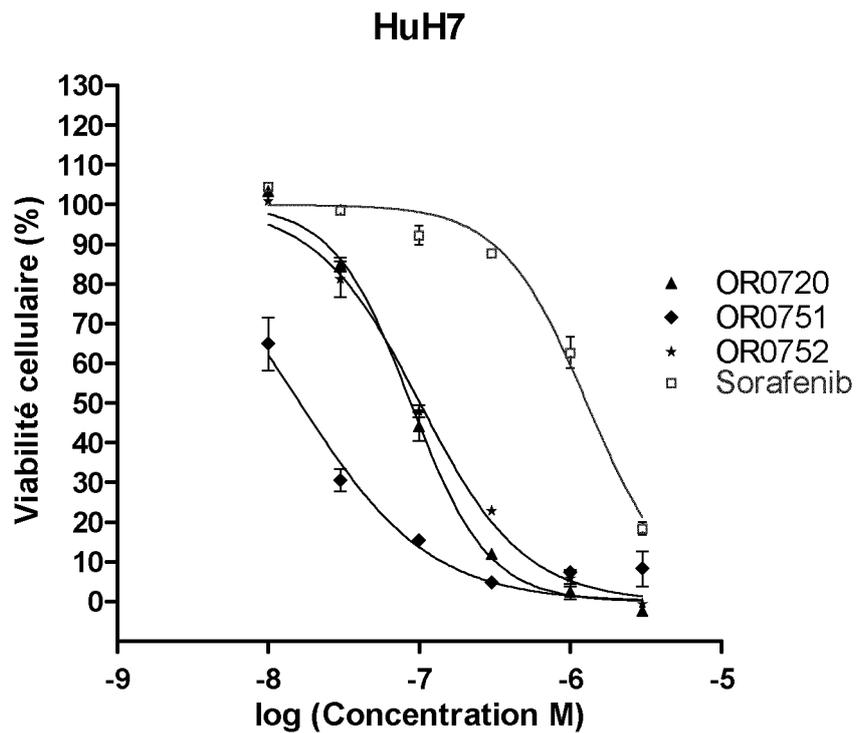


Figure 5

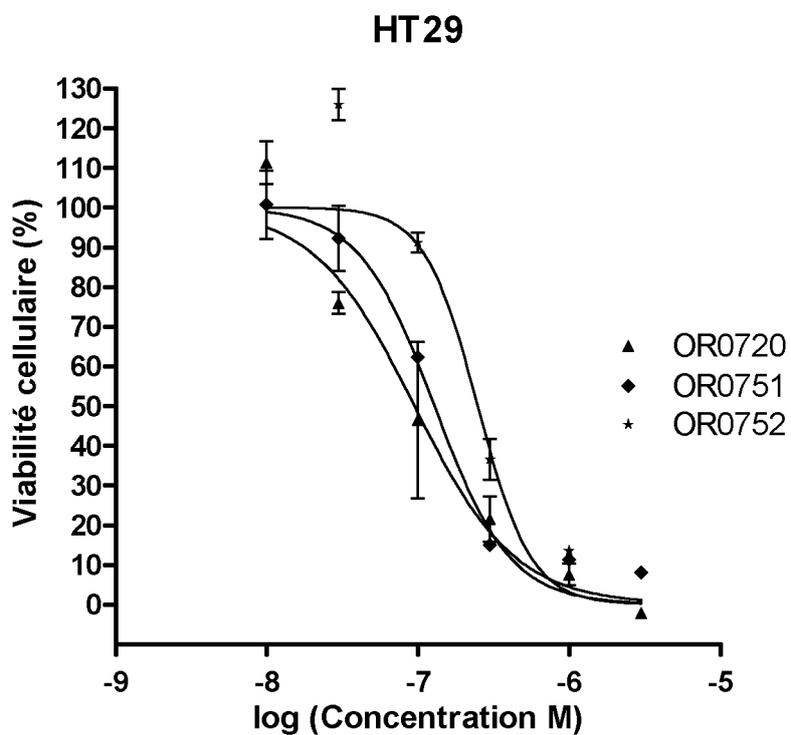


Figure 6

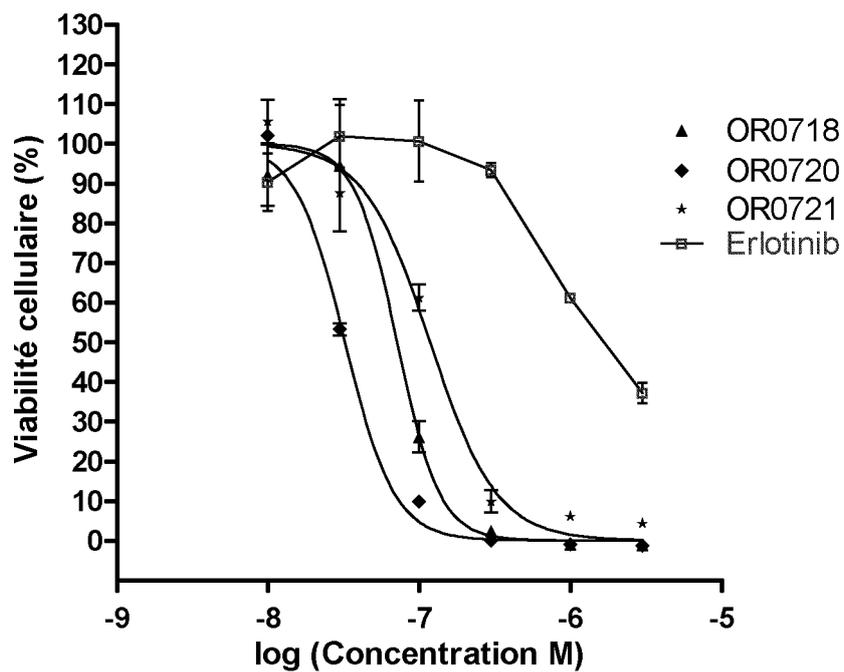
BxPC3

Figure 7

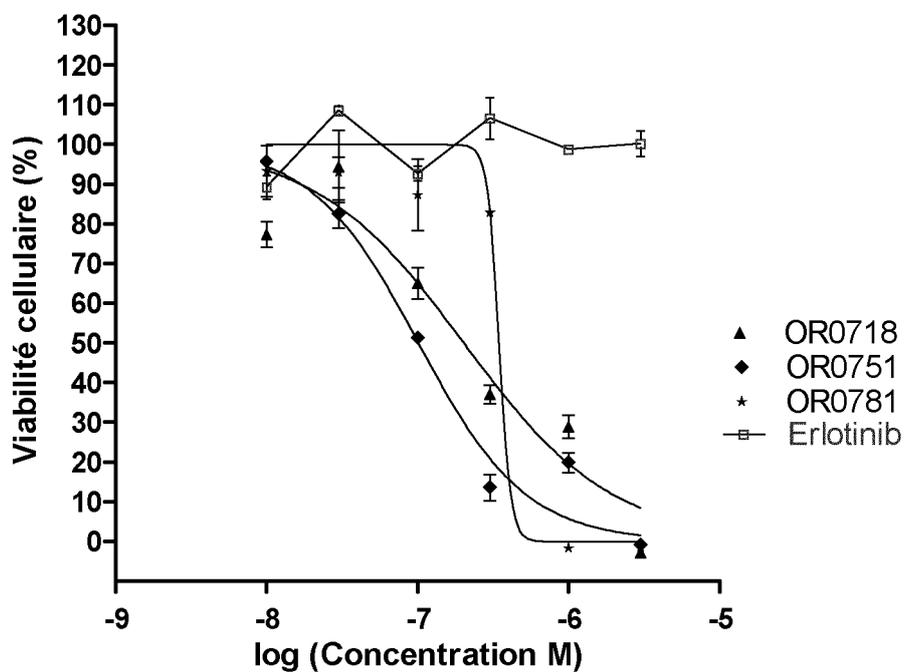
H1975

Figure 8

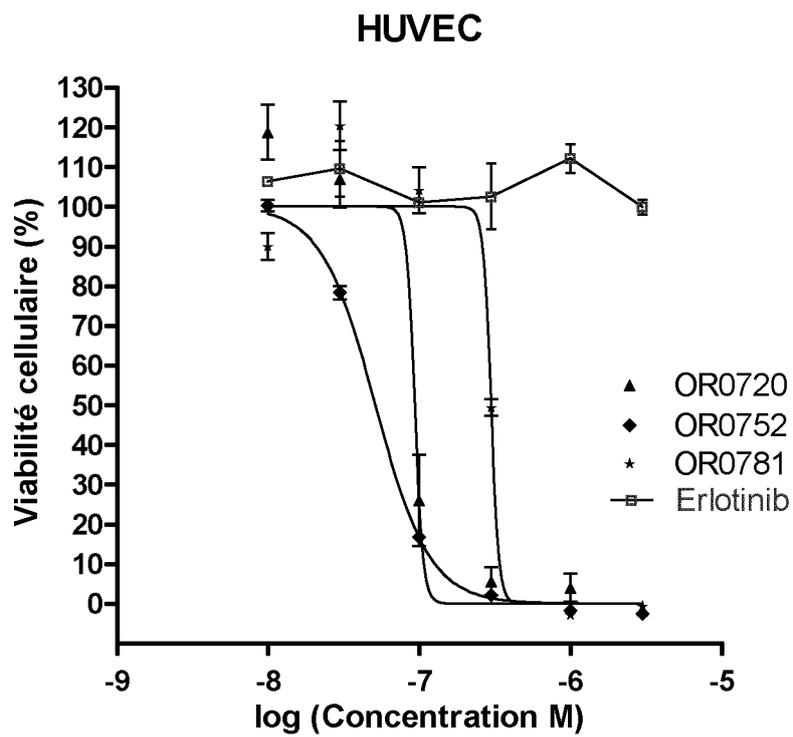


Figure 9



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FA 775865
FR 1262932

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	WO 2009/012283 A1 (PLEXIKON INC [US]; WU GUOXIAN [US]; ZHANG JIAZHONG [US]; ZHU YONG-LIA) 22 janvier 2009 (2009-01-22) * le document en entier * -----	1-11	C07D471/04 A61K31/4375 A61P35/02 A61P35/00
Y	WO 2009/111278 A2 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; GENENTECH INC [US]; AHRENDT KATERI A [US]; B) 11 septembre 2009 (2009-09-11) * le document en entier * -----	1-11	
Y,D	WO 2010/092489 A1 (NOVA DECISION [FR]; AZASYNTH [FR]; YASRI ABDELAZIZ [FR]; CHEVE GWENAEL) 19 août 2010 (2010-08-19) * le document en entier * -----	1-11	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
14 juin 2013		Frelon, Didier	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

7

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 775865
FR 1262932

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

1. revendications: 1-5, 7-11(toutes en partie)

Composés de formule (I) caractérisés par R1 = C1-6alkyle

2. revendications: 6(complètement); 1-5, 7-11(en partie)

Composés de formule (I) caractérisés par R1 = OH

3. revendications: 1-5, 7-11(toutes en partie)

Composés de formule (I) caractérisés par R1 = NR4R5

Toutes les inventions ont cependant été recherchées.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1262932 FA 775865**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **14-06-2013**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2009012283 A1	22-01-2009	AU 2008276063 A1	22-01-2009
		CA 2695004 A1	22-01-2009
		CN 101808994 A	18-08-2010
		EP 2170830 A1	07-04-2010
		JP 2010533729 A	28-10-2010
		NZ 582772 A	29-06-2012
		RU 2010105549 A	27-08-2011
		SG 183036 A1	30-08-2012
		US 2010190777 A1	29-07-2010
		WO 2009012283 A1	22-01-2009
WO 2009111278 A2	11-09-2009	AR 070535 A1	14-04-2010
		AU 2009222143 A1	11-09-2009
		CA 2716951 A1	11-09-2009
		CN 102015707 A	13-04-2011
		EC SP10010510 A	30-10-2010
		EP 2265608 A2	29-12-2010
		JP 2011513330 A	28-04-2011
		KR 20100122505 A	22-11-2010
		PE 15612009 A1	30-10-2009
		TW 200940540 A	01-10-2009
		US 2011110889 A1	12-05-2011
		WO 2009111278 A2	11-09-2009
WO 2010092489 A1	19-08-2010	AU 2010212560 A1	11-08-2011
		CA 2751478 A1	19-08-2010
		EP 2396325 A1	21-12-2011
		FR 2941948 A1	13-08-2010
		JP 2012517465 A	02-08-2012
		US 2011312959 A1	22-12-2011
		WO 2010092489 A1	19-08-2010