

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/038904 A1

(43) Date de la publication internationale
29 mars 2012 (29.03.2012)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 401/12 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/IB2011/054143

(22) Date de dépôt international :

21 septembre 2011 (21.09.2011)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1057734 24 septembre 2010 (24.09.2010) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ARIGON, Jérôme [FR/FR]; c/o Sanofi, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). BERNHART, Claude [FR/FR]; c/o Sanofi, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). BOUABOULA, Monsif [FR/FR]; c/o Sanofi, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). DIMALTA, Alain [FR/FR]; c/o Sanofi, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). NARDI, Frederico [FR/FR]; c/o Sanofi, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). JEGHAM, Samir [FR/FR]; c/o Sanofi, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

Paris (FR). ROUX, Richard [FR/FR]; c/o Sanofi, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : LE COUPANEC, Pascale; Nony, 3 rue de Penthièvre, F-75008 Paris (FR).

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

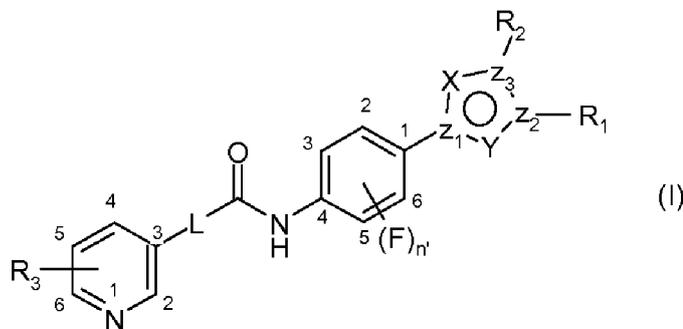
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,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

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : NICOTINAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE NICOTINAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract : The present invention relates to nicotinamide derivatives of formula (I) which follows. The present invention also relates to the compositions containing same and to the therapeutic use thereof, in particular as anticancer agents. The invention also relates to the process for preparing these compounds.

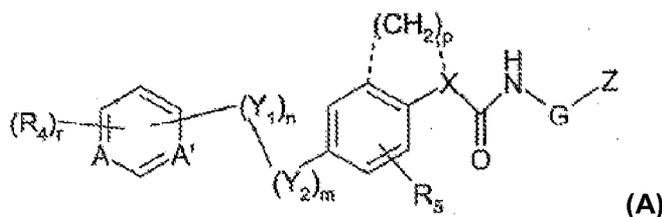
(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à des dérivés de nicotinamide de formule (I) qui suit: La présente invention concerne également les compositions les contenant et leur application en thérapeutique, notamment comme anticancéreux. L'invention se rapporte aussi au procédé de préparation de ces composés

WO 2012/038904 A1

DERIVES DE NICOTINAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE
 COMME ANTICANCEREUX

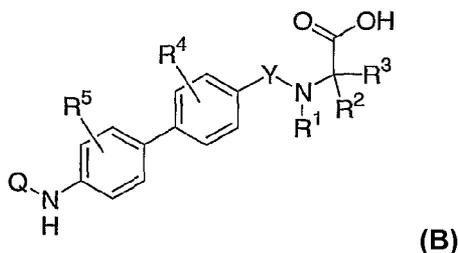
5 La présente invention se rapporte à des dérivés de nicotinamide, les compositions les contenant et leur application en thérapeutique, notamment comme anticancéreux. L'invention se rapporte aussi au procédé de préparation de ces composés.

La demande internationale **WO 2005/051366** décrit des composés de formule générale **(A)** :



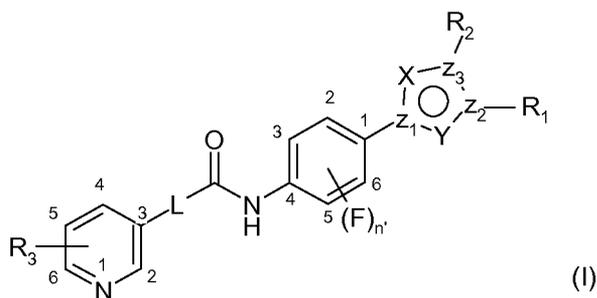
10 dans laquelle Z représente un groupe phényle ou indanyle et non un groupe pyridinyle.

La demande internationale **WO 2007/016538** décrit des composés de formule générale **(B)** :



dans laquelle Q peut représenter un groupe $R_{13}-NR_{12}-C(=O)-$, R_{13} pouvant être un groupe 2-, 3- ou 4- pyridinyle, R_4 et R_5 représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alcoxy, -OH, $-CF_3$ ou $-CN$. Ces composés sont utilisés dans le traitement de l'obésité.

Selon un 1^{er} aspect, la présente invention a pour objet un composé de formule (I) :



20 dans laquelle :

- X et Y représentent, indépendamment l'un de l'autre un atome d'azote, de soufre ou d'oxygène ou un radical $-CH-$;
- Z_1 , Z_2 et Z_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre un atome d'azote ou un radical

–CH– ;

• **R₁** représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, -CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂-(C₃-C₆)cycloalkyle, un aryle, un -CH₂-aryle, un (C₅-C₇)hétéroaryle, un -CH₂-(C₅-C₇)hétéroaryle ou -NR'_aR'_b ;

5 • **R'_a** et **R'_b** représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle, phényle ou (C₃-C₆)cycloalkyle ;

• **n'** est 0 ou un entier valant 1 ou 2, représentant le nombre d'atome(s) de fluor attaché(s) au noyau phényle central ;

10 • **L** représente un groupe -CH=CH- ou -(CH₂)_nNH- dans lequel le groupe NH est rattaché au C=O et n est un entier valant 0, 1 ou 2 ;

• **R₂** représente :

- un groupe -C(O)OR_c,

- un groupe -C(O)NHR_c,

• **R_c** représente :

15 - un groupe (C₃-C₆)cycloalkyle,

- un groupe (C₁-C₆)alkyle, éventuellement substitué par :

○ un ou plusieurs groupes hydroxy ou (C₁-C₄)alcoxy,

○ un groupe -NR_aR_b dans lequel R_a et R_b représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe (C₄-C₆)hétérocycloalkyle comprenant éventuellement dans le cycle le groupe -S(O)_q avec q= 0, 1 ou 2 ou le groupe -NH- ou -N(C₁-C₄)alkyle ; et

20 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituant(s), identiques ou différents les uns des autres lorsqu'il y en a plusieurs, choisi(s) parmi un groupe -
25 OH ; (C₁-C₄)alcoxy ou (C₁-C₄)alkyle ; et

• **R₃** représente au moins un substituant du noyau pyridine choisi parmi un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou -NR_dR_e dans lequel R_d et R_e représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle.

30

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

• atome d'halogène : un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ;

35 • groupe alkyle : un groupe hydrocarboné aliphatique saturé comprenant de 1 à 6 atomes de carbone (avantageusement, de 1 à 4 atomes de carbone) obtenu en enlevant un atome d'hydrogène d'un alcane. Le groupe alkyle peut être linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, pentyle, 2,2-diméthylpropyle, hexyle ;

- groupe alcoxy : un groupe -O-alkyle, où le groupe alkyle est tel que défini ci-dessus ;
- groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique comprenant entre 3 et 8 atomes de carbone, tous les atomes de carbone étant engagés dans la structure cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ;
- groupe hétérocycloalkyle : un groupe cycloalkyle comprenant au moins un hétéroatome (O, S, N) engagé dans le cycle et relié aux atomes de carbone formant le cycle. A titre d'exemples, on peut citer les groupes pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle ou N-(C₁-C₄)alkyle-pipérazinyle, azépanyle, thiomorpholinyle, 1-oxo-thiomorpholinyle, 1,1-dioxo-thiomorpholinyle ;
- un aryle : un groupe aromatique monocyclique comprenant de 5 à 7 atomes de carbone, de préférence 5 ou 6 atomes de carbone ;
- un hétéroaryle : un groupe aromatique monocyclique comprenant de 5 à 7 chaînons, de préférence 5 ou 6 chaînons et comprenant un à plusieurs hétéroatomes tels que les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre. Les atomes d'azote peuvent être sous forme de N-oxydes. A titre d'exemples de tels groupes hétéroaryles, on peut citer les groupes thiazolyle, thiadiazolyle, thiényle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle, pyridyle, furanyle, oxazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle, pyrrolyle, pyrazolyle, pyrimidinyle, pyridazinyle.

20

Selon un mode de réalisation, la présente invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle **R₁** représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, de préférence un méthyle, un éthyle, un propyle, un iso-propyle, un isobutyle ou un butyle, -CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂-(C₃-C₆)cycloalkyle, de préférence -CH₂-cyclopropyle, un groupe -CH₂-aryle, de préférence -CH₂-phényle, (C₅-C₇)hétéroaryle de préférence thiényle, -CH₂-(C₅-C₇)hétéroaryle, de préférence un -CH₂-pyridinyle ou un groupe -NR'_aR'_b avec R'_a et R'_b représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle, de préférence un méthyle ou un éthyle, phényle ou (C₃-C₆)cycloalkyle, de préférence un cyclopropyle. Plus particulièrement, on pourra choisir R₁ parmi ceux décrits dans le tableau I.

30

Selon un mode de réalisation, la présente invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle **R₂** représente :

- un groupe -C(O)OR_c,
- un groupe -C(O)NHR_c ; et

35

- **R_c** représente :

- un groupe (C₃-C₆)cycloalkyle de préférence un cyclopropyle, un cyclopentyle, ou
 - un groupe (C₁-C₆)alkyle de préférence un méthyle, un éthyle, un isopropyle, un butyle, éventuellement substitué par :

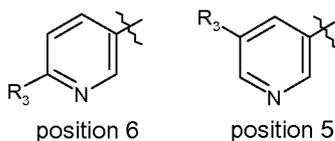
- un ou plusieurs groupes (C₁-C₄)alcoxy, de préférence un méthoxy, ou
- 5 ○ un groupe -NR_aR_b dans lequel R_a et R_b représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe (C₄-C₆)hétérocycloalkyle, de préférence un pipéridinyle, comprenant éventuellement dans le cycle le groupe -S(O)_q avec q= 0, 1 ou 2.

10

Selon un mode de réalisation, la présente invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle **R_c** représente un groupe (C₁-C₆)alkyle, éventuellement substitué par un groupe -NR_aR_b dans lequel R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe (C₄-C₆)hétérocycloalkyle, de préférence un groupe pipéridinyle,
 15 comprenant éventuellement dans le cycle le groupe -S(O)_q avec q= 2.

On pourra choisir **R₂** parmi l'un de ceux décrits dans le tableau I.

Selon un mode de réalisation, la présente invention concerne les composés de formule
 20 générale (I) dans laquelle le noyau pyridine peut comprendre de 1 à 4 substituants **R₃** choisi(s) parmi un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou -NR_eR_d dans lequel R_d et R_e représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle. On pourra choisir **R₃** parmi ceux décrits dans le tableau I. De préférence, **R₃** est en position 5 et/ou 6 sur le noyau pyridine. De préférence, le nombre de
 25 substituants **R₃** est égal à 1 et/ou **R₃** est en position 5 ou 6 sur le noyau pyridine comme cela est représenté ci-dessous :



R₃ est encore plus préférentiellement en position 6. De préférence, **R₃** représente un atome d'hydrogène ou -NH₂, plus particulièrement en position 6.

30

Selon un mode de réalisation, la présente invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle **L** représente un groupe -CH=CH- ou -(CH₂)_nNH- dans lequel le groupe NH est rattaché au C=O et n est un entier valant 0, 1 ou 2. De préférence, n est égal à 1. **L** peut être l'un de ceux décrits dans le tableau I. On préfère aussi, dans le cas où **L**
 35 représente le groupe -CH=CH-, les isomères E plutôt que les isomères Z. Un mode de

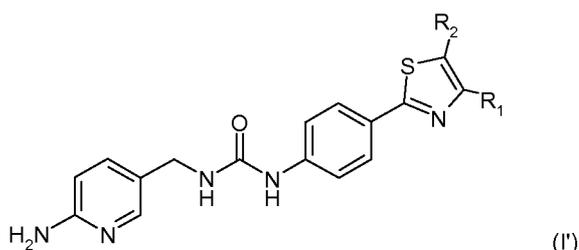
réalisaiton particulier vise les composés de la présente invention dans lesquels n est égal à 1 ou L représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ sous forme E ou Z.

Selon un mode de réalisation, la présente invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle le cycle aromatique à 5 chaînons contenant X, Z₁, Y, Z₂ et Z₃ est de préférence un cycle du type :

thiényle, thiazolyle, pyrazolyle, pyrrolyle, furanyle.

Selon un autre mode de réalisation, la présente invention concerne les composés de formule (I) précité dans laquelle n' représente 0.

Selon un autre mode de réalisation, la présente invention concerne les composés de formule générale (I') :



15 dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis pour le composés de formule générale (I).

Selon encore un autre mode de réalisation, la présente invention concerne les composés de formule générale (I') dans laquelle :

- R₁ représente un groupe $-\text{CF}_3$ ou $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, et
- 20 • R₂ représente un groupe $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_c$, dans lequel R_c représente un groupe (C₃-C₆)cycloalkyle, de préférence un cyclopropyle ou un groupe (C₁-C₆)alkyle, de préférence un méthyle.

Parmi les composés de formule générale (I), un autre sous groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) dans laquelle à la fois R₁ et/ou R₂ et/ou R₃ et/ou L et/ou n' et/ou X et/ou Y et/ou Z₁ et/ou Z₂ et/ou Z₃ sont tels que définis dans les sous-groupes et formules ci-dessus.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer ceux du Tableau I.

30

Les composés de l'invention, y compris les composés exemplifiés, peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font également partie de

l'invention. Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés font également partie de l'invention. Les composés selon l'invention peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous
5 forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Les composés peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces
10 énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges font partie de l'invention.

Selon la présente invention, les N-oxydes des composés comportant une amine ou un atome d'azote font également partie de l'invention.

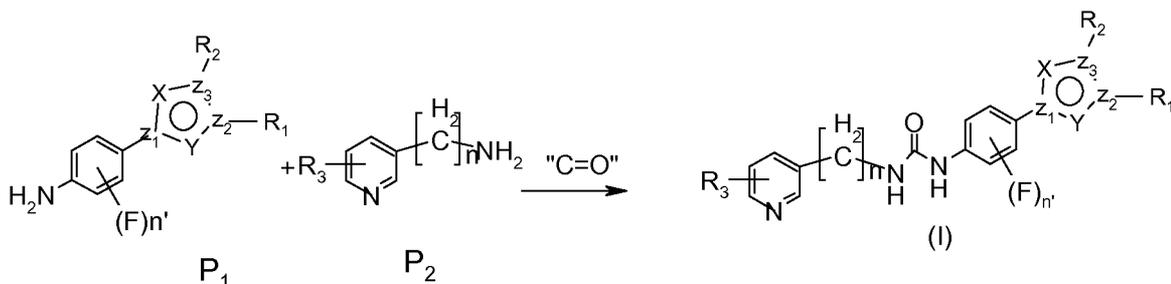
Selon un 2^{ème} aspect, l'invention a pour objet le procédé de préparation des composés de
15 l'invention.

Préparation des composés de formule (I) ou (I') pour lesquels L = -(CH₂)_nNH-

On peut préparer ces composés selon l'un des Schémas qui suit.

Les intermédiaires de synthèse sont généralement des produits commerciaux et/ou le cas
20 échéant, peuvent être préparés comme indiqué ci-après.

Schéma 1



25 Selon le **Schéma 1**, on fait réagir P₁ avec P₂ en présence d'un agent permettant d'introduire le motif "C=O" (par exemple le phosgène, le triphosgène ou le carbonate de N,N'-disuccinimidyle DSC). La réaction permettant d'introduire "C=O" est conduite de préférence en présence d'une base telle que par exemple la triéthylamine et à une température comprise entre -5°C et la température ambiante. Le solvant peut être le THF.

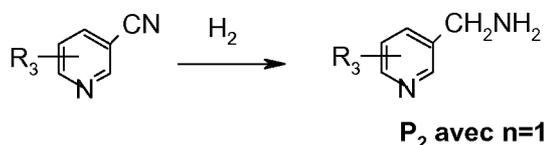
30 **Préparation de P₁** :

Les composés P₁ peuvent être préparés selon les exemples détaillés ci-après.

Préparation de P₂:

P₂ peut être soit commercial soit préparé selon les méthodes connues de l'homme de l'art. On peut par exemple utiliser l'hydrogénation du composé cyano pour obtenir P₂ avec n=1, comme indiqué dans le schéma 2 qui suit :

5

Schéma 2

Les conditions d'hydrogénation peuvent être celles décrites dans les ex.19 et 20 de **WO 00/46179** ou dans *Synlett* **2001**, 10, 1623-1625.

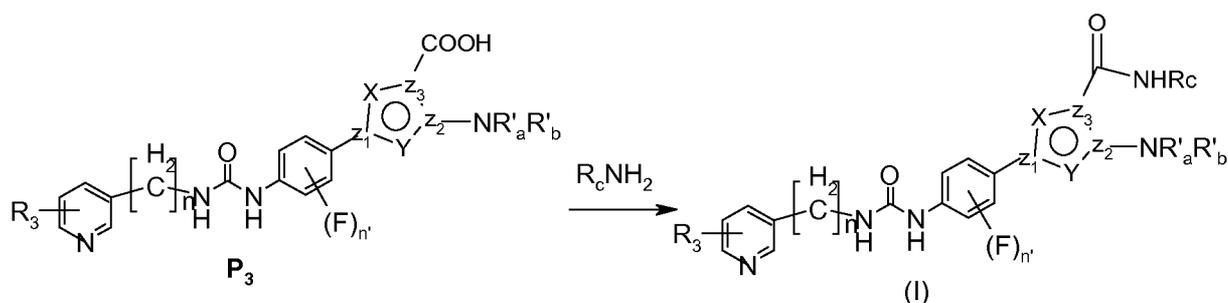
Les composés 3-picolylamine (CAS N°3731-52-0), 3-(2-aminoéthyl)pyridine (CAS N°20173-24-4), 2-amino-5-aminométhylpyridine (CAS N°156973-09-0), 2-méthyl-5-aminométhylpyridine (CAS N°56622-54-9), 3-méthyl-5-aminométhylpyridine (CAS N°771574-45-9), 2-(BOC-amino)-5-aminométhyl-pyridine (CAS N°187237-37-2), 2,5-diaminopyridine (CAS N°4318-76-7) sont des produits commerciaux. Le 2-amino-5-aminométhylpyridine peut aussi être préparé selon **EP 0607804**. Le 5-aminométhyl-2-(diméthylamino)pyridine (CAS N°354824-17-2) est commercial ou peut être préparé selon *J.Agr.Food Chem.* **2008**, 56(1), 204-212. Le 2-amino-3-méthyl-5-aminométhylpyridine (CAS N°187163-76-4) peut être obtenu par hydrogénation catalytique du composé 6-amino-5-méthyl-nicotinonitrile (CAS N°183428-91-3), la fonction amine étant doublement protégée par le BOC. L'hydrogénation catalytique du 6-méthylamino-3-pyridinecarbonitrile (CAS N°261715-36-0) permet d'accéder au 2-méthylamino-5-aminométhylpyridine.

25

La préparation du 5-aminométhyl-2-(diméthylamino)pyridine (CAS N°779324-37-7) et du 5-aminométhyl-2-(diméthylamino)pyridine (CAS N°354824-17-2) sous forme de chlorhydrate est également décrite en page 106 de **WO 2007/044449**.

30 On peut également préparer les composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente -NR'_aR'_b et R₂ représente -CONHR_c, selon le schéma 3 qui suit :

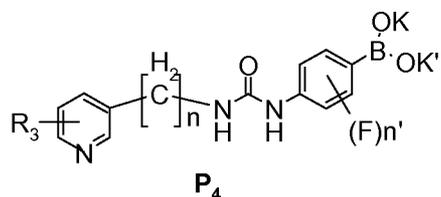
Schéma 3



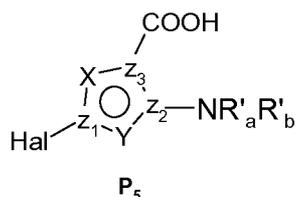
Selon le **Schéma 3**, on obtient le composé de formule (I) dans laquelle R_1 représente $-NR'_aR'_b$ et R_2 représente $-CONHR_c$, par une réaction d'amidification à partir de P_3 et de l'amine R_cNH_2 ou d'un sel de cette amine, par exemple le chlorhydrate. L'amidification peut être conduite avantageusement en présence d'un activateur d'acide (aussi appelé « coupling agent ») comme par exemple le benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (ou BOP, CAS N°56602-33-6, voir aussi B.Castro., Dormoy, J.R. *Tetrahedron Letter* **1975**, 16, 1219). La réaction est conduite de préférence en présence d'une base (telle que la triéthylamine) à température ambiante, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane (THF) ou le diméthylformamide (DMF).

préparation de P_3

P_3 est obtenu quant à lui par une réaction de couplage de type Suzuki entre le composé P_4 de formule :



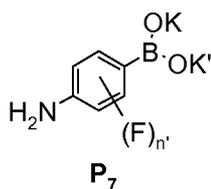
et le composé P_5 de formule :



20

préparation de P_4

25 Les composés P_4 sont obtenus à partir des composés P_7 de formule :

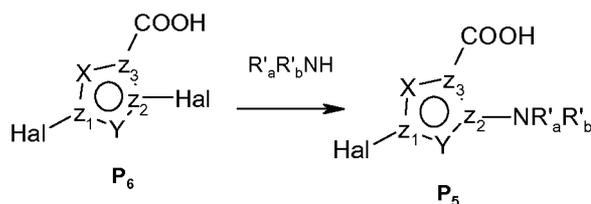


et **P₂** de formule précitée en présence d'un agent permettant d'introduire le motif "C=O", selon une réaction telle que décrite précédemment.

5 Préparation de P₅

Les composés **P₅** peuvent être obtenus selon le schéma 4 qui suit :

Schéma 4

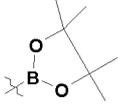


10

P₅ est obtenu à partir de l'acide **P₆** par monosubstitution par une amine de formule R_aR_bNH . Dans le cas d'une amine aliphatique, la réaction peut être conduite à température ambiante et dans un solvant protique tel qu'un alcool ou de l'eau ou dans un solvant aprotique tel que le THF. Dans le cas d'une aniline, on ajoute une base forte telle que par exemple le LiHMDS

15 $((CH_3)_3Si)_2NLi$ et la réaction est conduite à chaud.

préparation de P₇

Les composés **P₇** pour lesquels K et K' forment le groupe suivant :  sont commerciaux ou peuvent être préparés selon la réaction de couplage entre une bromo-aniline fluorée et le bis(pinacolato)diboron qui est décrite sur le schéma 2 en page 150-151 de **WO 2007/064931** : 3-F (4-amino-3-fluorophénylboronic acid pinacol ester, CAS N°819058-34-9, société Boron Molecular Inc, PO Box 12592, Research Triangle Park, NC 27709) ; 2-F (4-amino-2-fluorophénylboronic acid pinacol ester, CAS N°819057-45-9, Boron Molecular, décrit en page 185 de **WO 2007/064931**) ; 2-F, 5-F (CAS N°939807-75-7, composé décrit en page 25 184 de **WO 2007/064931**) ; 3-F, 5-F (CAS N°939968-08-8, décrit en page 182 de **WO 2007/064931**).

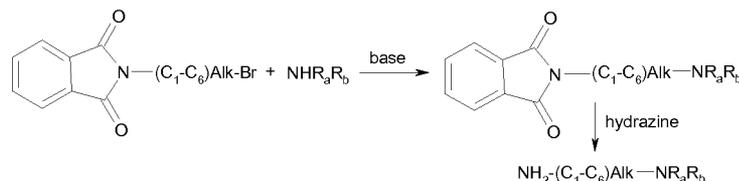
Les composés **P₇** pour lesquels K et K' représentent un atome d'hydrogène peuvent être

préparés à partir de la bromo-aniline fluorée par les réactions décrites dans *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 7719–7722.

composés R_cNH₂

- 5 Les amines R_cNH₂ sont des produits commerciaux ou déjà décrits dans des documents publiés ; par exemple :
- 1-(2-aminoéthyl)pipéridine : CAS N°27578-60-5, décrit dans *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1950**, *566*, 210-44, commercialisé par ACROS ;
 - 1-Pipéridinepropanamine : CAS N° 3529-08-6, décrit dans *Bioorganic & Med. Chem.Lett.* **2006**, *16*(7), 1938-1940 ;
 - 1-pipéridinebutanamine : CAS N°74247-30-6, décrit dans *Bioorganic & Med. Chem.Lett.* **2006**, *16*(7), 1938-1940 ;
 - 4-pipéridinol, 1-(2-aminoéthyl)- : CAS N°129999-60-6, décrit dans *J.Med.Chem.* **2005**, *48*(21), 6690-6695 ainsi qu'en page 17 de **WO 2005/061453** (ref.ex.10) ;
 - 15 • 3-pipéridinol, 1-(2-aminoéthyl)- : CAS N°847499-95-0, décrit dans *J.Med.Chem.* **2005**, *48*(21), 6690-6695 ainsi qu'en page 16 de **WO 2005/061453** (ref.ex.8) ;
 - 2-(4-méthoxy-1-pipéridinyl)éthylamine : CAS N°911300-69-1, décrit dans *J.Med.Chem.* **2007**, *50*(20), 4818-4831 ;
 - pyrrolidineéthanamine : CAS N°7154-73-6, décrit dans *Anales de Quimica* **1974**, *70*(9-10),
 - 20 733-737, commercialisé par International Laboratory Ltd, 1067 Sneath Ln, San Bruno, CA94066, USA ;
 - 1-pipérazineéthanamine : CAS N°140-31-8, décrit dans **EP 151232** ;
 - azépan-1-yléthylamine : CAS N°51388-00-2, décrit dans *Anales de Quimica* **1974**, *70*(9-10), 733-737 ;
 - 25 • 2-(1,1-dioxothiomorpholin-4-yl)éthylamine : CAS N°89937-52-0, commercialisé par Intern. Lab. Ltd ;
 - N-(2-aminoéthyl)thiomorpholine-1-oxide : CAS N°1017791-77-3, commercialisé par Sinova Inc. 3 Bethesda Metro Center, Suite 700, Bethesda, MD, 20814, USA.
- 30 Une méthode d'obtention des composés pour lesquels R_c représente un groupe (C₁-C₆)alkyle substitué par le groupe -NR_aR_b dans lequel R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés le groupe (C₄-C₆)hétérocycloalkyle comprenant éventuellement dans le cycle le groupe -S(O)_q avec q= 0, 1 ou 2 ou le groupe -NH- ou -N(C₁-C₄)alkyle est décrite sur le **Schéma 5** qui s'inspire du schéma 3 de *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 365–373 ou du
- 35 schéma 2 de *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1378–1381 :

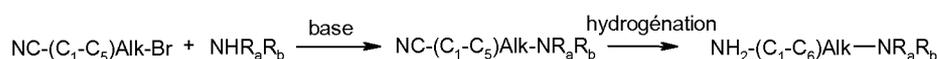
Schéma 5



Une autre méthode décrite sur le **Schéma 6'** s'inspire de la figure 2 de *Bioorg. Med. Chem.*

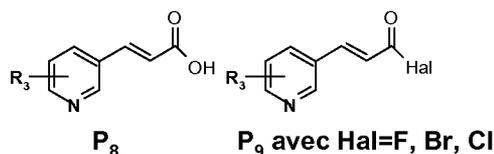
5 *Lett.* **2006**, *16*, 1938–1940 :

Schéma 6



10 Préparation des composés de formule (I) pour lesquels L = -CH=CH-

Ces composés sont obtenus par une réaction d'amidification entre **P₁** et l'acide **P₈** ou l'halogénure d'acyle **P₉**, dérivé de **P₈**. L'amidification utilisant **P₈** peut être réalisée avantageusement en présence d'un activateur d'acide comme par exemple le BOP.

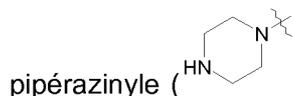


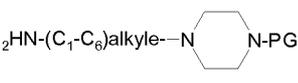
15 **P₈** peut être soit commercial soit préparé selon les méthodes connues de l'homme de l'art. Par exemple, l'acide trans-3-(3-pyridyl)acrylique est commercialisé par Sigma-Aldrich. Le (6-aminopyridin-3-yl)acrylic acid (CAS N°234098-57-8 ; composé E : CAS N°167837-43-6) est décrit dans *J.Med.Chem.* **2002**, *45*(15), 3246-3256 (voir schéma 4). **P₈** peut être préparé à partir d'une bromo aniline et de l'acide acrylique selon l'enseignement de *J.Med.Chem.* **2002**,
 20 *45*(15), 3246-3256. On peut également utiliser un couplage utilisant une bromo aniline et un acrylate d'alkyle, puis saponifier la fonction ester en fonction acide (voir à ce propos, la méthode permettant de préparer le (6-aminopyridin-3-yl)acrylic acid décrite au paragraphe [483] de **US 2008269220** ou [354] de **EP1726580**).

25 **P₈** peut être aussi préparé selon *J.Org.Chem.* **1998**, *63*, 8785-8789 à partir de la bêta-formylpyridine correspondante ou bien selon *J.Med.Chem.* **1989**, *32*(3), 583-93 à partir de la 2-chloro-5-nitro-pyridine. L'halogénure d'acyle **P₉** est obtenu par une réaction connue de l'homme de l'art à partir de l'acide **P₈** et d'un agent acylant tel que par exemple SOCl₂ ou (COCl)₂.

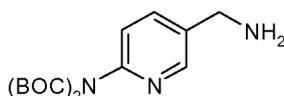
30 **Protection de la fonction amine primaire ou secondaire**

Il peut être nécessaire d'utiliser à au moins une des étapes un groupe protecteur (PG) afin de protéger une ou plusieurs fonction(s) chimique(s), notamment une fonction amine primaire ou secondaire. Par exemple, lorsque R_a et R_b représentent tous deux un atome d'hydrogène, l'amidification du **Schéma 3** est réalisée en utilisant pour R_cNH_2 le composé $^2HN-(C_1-$
 5 $C_6)alkyle-NH-PG$, où PG représente avantageusement le BOC (tert-butoxycarbonyle). De même, lorsque le groupe hétérocycloalkyle formé par R_a et R_b représente le groupe

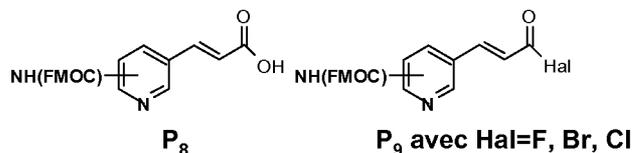


le composé R_cNH_2 suivant  , où PG représente avantageusement le BOC. De même, lorsque R_3 représente le groupe $-NH_2$ ou $-NHR_d$, on peut protéger

10 avantageusement la fonction amine par un ou deux groupe(s) PG, de préférence le BOC ou le FMOC (9-fluorénylméthyl carbamate). On peut par exemple utiliser le composé suivant :



, ou bien les composés P_8 ou P_9 suivants :



La/les fonction(s) chimique(s) est/sont ensuite obtenue(s) par une étape de déprotection
 15 (finale ou intermédiaire) dont les conditions dépendent de la nature de la/des fonction(s) protégée(s) et de groupe protecteur utilisé. On pourra se reporter à « Protective groups in Organic Synthesis » de T.Greene, Wiley, 4^{ème} éd., isbn = 978-0-471-69754-1, notamment au chap.7 pour ce qui concerne les groupes protecteurs de la fonction amine. Dans le cas de la protection des fonctions $-NH_2$ ou $-NH-$ par le BOC, l'étape de déprotection est conduite en
 20 milieu acide à l'aide par exemple de HCl ou de l'acide trifluoroacétique (TFA). On obtient ainsi le cas échéant le sel associé (chlorhydrate ou trifluoroacétate).

Obtention des sels

Les sels sont obtenus lors de l'étape de déprotection décrite ci-dessus ou bien par mise en
 25 contact de l'acide et du composé sous sa forme base.

Dans les Schémas précédents, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier. L'homme du métier pourra aussi s'inspirer des conditions opératoires
 30 données dans les exemples qui sont décrits ci-après.

Obtention des N-oxydes

Les N-oxydes des composés comportant une amine ou un atome d'azote sont préparés selon les méthodes connues de l'homme du métier par réaction de l'amine avec des péricides
5 organiques tels que les acides peracétiques, trifluoroperacétiques, performiques, perbenzoïques ou ses dérivés tel l'acide 3-chloroperbenzoïque, à des températures comprises entre 0°C et 90°C, de préférence à des températures inférieures à 50°C.

Selon un 3^{ème} aspect, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant un
10 composé tel que défini précédemment en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable. L'excipient est choisi parmi les excipients habituels connus de l'homme du métier selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité. Le mode d'administration peut être par exemple par voie orale ou par intraveineuse.

15 **Selon un 4^{ème} aspect**, l'invention a pour objet un médicament qui comprend un composé tel que défini précédemment ainsi que l'utilisation d'un composé tel que défini précédemment, pour la fabrication d'un médicament. Il peut être utile pour traiter un état pathologique, en particulier le cancer. Le médicament (ainsi qu'un composé selon l'invention) peut être administré en association avec un (ou plusieurs) anticancéreux. Ce traitement peut être administré
20 simultanément, séparément ou bien séquentiellement. Le traitement sera adapté par le praticien en fonction du malade et de la tumeur à traiter.

La présente invention vise également un composé selon la présente invention pour son utilisation dans le traitement ou la prévention d'un cancer.

25 **Selon un 5^{ème} aspect**, l'invention concerne également une méthode de traitement des pathologies indiquées précédemment qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

Les exemples suivants illustrent la préparation de certains composés conformes à l'invention.
30 Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau I ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans les exemples on utilise les abréviations suivantes :

AcOEt : acétate d'éthyle

35 MeOH : méthanol

DIPEA : diisopropyléthylamine

TA : température ambiante

Les composés ont été analysés par couplage HPLC-UV-MS (chromatographie liquide, 5 détection d'ultraviolet (UV) et détection de masse). L'appareil utilisé est composé d'une chaîne chromatographique Agilent équipé d'un détecteur à barrette de diodes Agilent et d'un spectromètre de masse simple quadripôle ZQ Waters ou un spectromètre de masse triple quadripôle Quattro-MicroWaters.

Les composés ont été analysés par couplage HPLC-UV-MS (chromatographie liquide, 10 détection d'ultraviolet (UV) et détection de masse). L'appareil utilisé est composé d'une chaîne chromatographique équipée d'un détecteur à barrette de diodes (HP1110 Agilent ou UPLC Acquity Waters) et d'un spectromètre de masse quadripolaire (ZQ, QM ou SQD Waters).

15 conditions de spectrométrie de masse

Les spectres de chromatographie phase liquide/spectromètre de masse (LC/MS) ont été enregistrés en mode électrospray (ESI) positif, afin d'observer les ions issus de la protonation de composés analysés (MH^+) ou de la formation d'adduits avec d'autres cations tels que Na^+ , K^+ , etc... Les conditions de HPLC sont choisies parmi l'une des méthodes suivantes :

20

conditions	TFA15	TFA3	neutre
colonne	Symmetry C18 (50x2,1 mm ; 3,5 μ m)	Acquity BEH C18 (50x2,1 mm ; 1,7 μ m)	XTerra MS C18 (50 x 2,1 mm ; 3.5 μ m)
éluant A	H ₂ O + TFA 0,005% à environ pH 3,1	H ₂ O + TFA 0,05% à environ pH 3,1 / CH ₃ CN (97/3)	AcONH ₄ 10mM à pH~7 / CH ₃ CN (97/3)
éluant B	CH ₃ CN + TFA 0,005%	CH ₃ CN + TFA 0,035%	CH ₃ CN
gradient A:B	100:0 (0 min) \Rightarrow 10:90 (10 min) \Rightarrow 10:90 (15 min) \Rightarrow 100:0 (16 min) \Rightarrow 100:0 (20 min)	100:0 ou 99:1 (0 min) \Rightarrow 5:95 (2,3 min) \Rightarrow 5:95 (2,9 min) \Rightarrow 100:0 ou 99:1 (3 min) \Rightarrow 100:0 ou 99:1 (3,5 min)	100:0 (0 min) \Rightarrow 10:90 (10 min) \Rightarrow 10:90 (15 min) \Rightarrow 100:0 (16 min) \Rightarrow 100:0 (20 min)
T_{colonne}	30°C	40°C	30°C
débit	0,4 ml/min	1 ml/min	0,4 ml/min
détection	$\lambda = 220$ nm	$\lambda = 220$ nm	$\lambda = 220$ nm

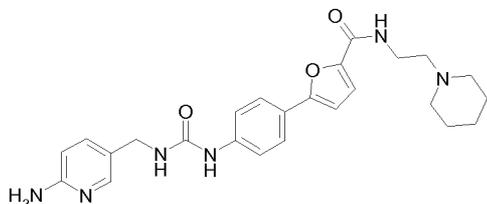
TFA : acide trifluoroacétique

Conditions de RMN

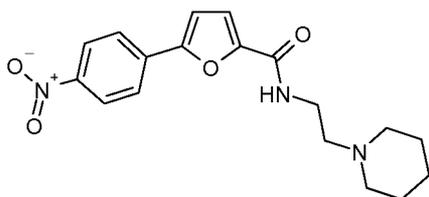
25 Les spectres ¹H RMN sont enregistrés sur un spectromètre Bruker Avance 250 / Bruker Avance 400 ou Bruker Avance II 500. Le pic central du DMSL-d6 (2,50 ppm) est utilisé

comme référence interne. Les abréviations suivantes sont utilisées : s : singulet ; d : doublet ; dd : doublet dédoublé ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : massif/multiplet ; br.s : signal large.

Exemple 1 : 5-[4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl]-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-furan-2-carboxamide (composé n°21)



1.1/ 5-(4-Nitro-phényl)-N-(2-Pipéridin-1-yl-éthyl)-furan-2-carboxamide

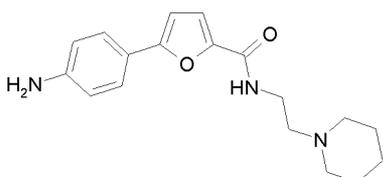


10 Mettre sous agitation 1g (4,29 mmol) d'acide 5-(4-Nitro-phényl)-furan-2-carboxylique, 0,75ml (15 mmol) de 2-Pipéridin-1-yl-éthylamine, 2,1g (4,72 mmol) de BOP, 1,5ml (8,6 mmol) de DiPEA dans 43ml CH₂Cl₂.

Après 18h00 d'agitation à température ambiante, laver la phase organique avec une solution de Na₂CO₃ saturée, puis avec de l'eau. Evaporer le solvant et purifier le résidu par

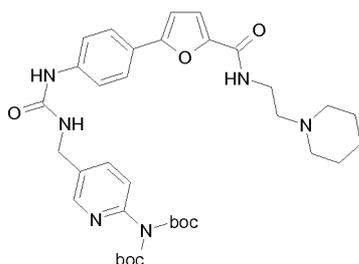
15 chromatoflash CH₂Cl₂ 95 / MeOH 5. On obtient 1,4 g du produit ci-dessus.

1.2/ 5-(4-Amino-phényl)-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-furan-2-carboxamide



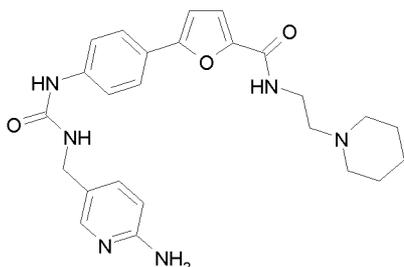
Hydrogéner sous pression d'une colonne d'eau en présence de 0,13 g de Pd/C 10%, 1,4g de
20 5-(4-nitro-phényl)-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-furan-2-carboxamide préalablement solubilisé dans 100 ml d'un mélange d'éthanol /AcOEt (70/30). Filtrer le catalyseur sur célite, évaporer les solvants. 1,4 g de produit sont obtenu. Le composé est utilisé sans autre purification.

1.3/ di-tert-butyl[5-({(4-[5-[(2-pipéridin-1-yléthyl)carbamoyl]-2-furyl}phényl)carbamoyl}amino)méthyl]pyridin-2-yl]imidodicarbonate



Mettre sous agitation 4 heures à température ambiante 1,4 g (4,47 mmol) de 5-(4-amino-phényl)-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-furan-2-carboxamide, 0,71 g (4,47 mmol) de di(N-succinimidyle) carbonate, 0,055 g (0,45 mmol) de DMAP préalablement solubilisé dans 110 ml de THF. Ajouter 1,45 g (4,47 mmol) de di-*tert*-butyl [5-(aminométhyl)pyridin-2-yl]imidodicarbonate, laisser 20 heures sous agitation à TA. Evaporer le THF, reprendre à l'AcOEt et laver à l'eau. Le résidu est purifié par chromatoflash CH₂Cl₂ 95 / MeOH 5. On obtient 1,0 g d'une poudre blanche.

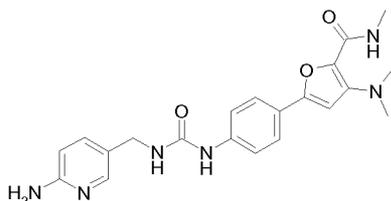
10 **1.4/ 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-furan-2-carboxamide**



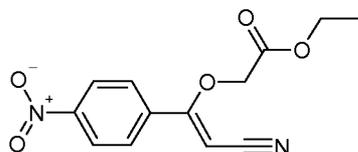
Solubiliser 1 g (1,5 mmol) de di-*tert*-butyl [5-(((4-{5-[(2-pipéridin-1-yléthyl)carbamoyl]-2-furyl}phényl)carbamoyl)amino)méthyl)pyridin-2-yl]imidodicarbonate dans 150 ml de CH₂Cl₂. Ajouter 14,5 ml (188 mmol) d'acide trifluoroacétique (TFA) et mettre sous agitation pendant 20 heures. Evaporer le DCM et le TFA, reprendre à l'eau passée en milieu basique avec Na₂CO₃. Filtrer le précipité formé puis reprendre à chaud dans l'acétate d'éthyle. Filtrer le produit cristallisé. On obtient 455 mg d'une poudre blanche.

20

25 **Exemple 2 : 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-3-diméthylamino-N-méthyl-furan-2-carboxamide (composé n°38)**



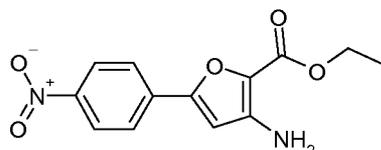
2.1/ [(Z)-2-Cyano-1-(4-nitro-phényl)-vinyloxy]-acétate d'éthyle



- 5 Ajouter goutte à goutte à 0°C 6,1 g (35,03 mmol) de Diéthyl azodicarboxylate sur une solution de 11 g (41,7 mmol) de PPh₃ préalablement solubilisé dans 150ml de THF. Ajouter ensuite 4,35 g (41,65 mmol) de glycolate d'éthyle et 6,6 g (34,71 mmol) de 4-nitrobenzoyl acétonitrile. Laisser sous agitation à TA 18 heures. Evaporer le THF, purifié par chromatoflash (CH₂Cl₂ 100% à CH₂Cl₂/AcOEt 90/10). On obtient 2,3g de poudre.

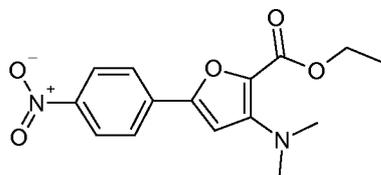
10

2.2/ 3-Amino-5-(4-nitro-phényl)-furan-2-carboxylate d'éthyle



- Dissoudre 2,3 g (8,33 mmol) de [(Z)-2-Cyano-1-(4-nitro-phényl)-vinyloxy]-acétate d'éthyle dans 17 ml de THF. Ajouter, par portions, en 10min, 0,366 g (9,16 mmol) d'hydrure de sodium 60% en dispersion dans l'huile en conservant la température inférieure à 20°C. Laisser remonter la température à TA et agiter pendant 3 heures. Additionner le mélange réactionnel à 300 ml d'eau glacée, le produit précipite. Filtrer puis laver avec un mélange éther isopropylique/ AcOEt 90/10. On obtient 1,7 g de poudre.

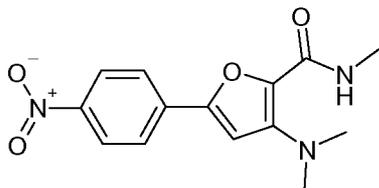
20 **2.3/ 3-Diméthylamino-5-(4-nitro-phényl)-furan-2-carboxylate d'éthyle**



- Dans un tube scellé, chauffer 44 heures au bain d'huile à 90°C un mélange de 2,3 g (8,33 mmol) de 3-Amino-5-(4-nitro-phényl)-furan-2-carboxylate d'éthyle, 2,07 ml (33,3 mmol) d'iodure de méthyle, 3,45 g (25 mmol) de carbonate de potassium préalablement solubilisé dans 60 ml de 2-butanone. Evaporer le solvant, reprendre avec un mélange acétate
- 25

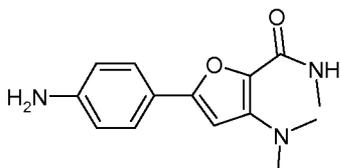
d'éthyle/eau, décantier, sécher la phase organique avec du Na_2SO_4 , évaporer. Le brut est purifié par chromatoflash (CH_2Cl_2 /Heptane 50/50 puis CH_2Cl_2 100%). On obtient 0,96 g de poudre.

5 **2.4/ -3-Diméthylamino-N-méthyl-5-(4-nitro-phényl)-furan-2-carboxamide**



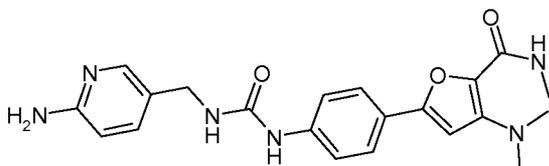
Dans un tube scellé, chauffer à 85°C , pendant 24 heures, 0,65 g (2,14 mmol) de 3-diméthylamino-5-(4-nitro-phényl)-furan-2-carboxylate d'éthyle préalablement dissous dans 10ml d'une solution de méthylamine/méthanol. Evaporer le solvant, purifié par chromatoflash
10 (CH_2Cl_2 /MeOH 97/3). On obtient 0,35g de poudre.

2.5/ 5-(4-Amino-phényl)-3-diméthylamino-N-méthyl-furan-2-carboxamide



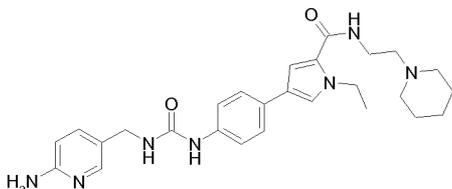
Hydrogéner sous pression d'une colonne d'eau en présence de 0,05 g de Pd/C 10%, 0,3 g
15 (1,03 mmol) de 3-diméthylamino-N-méthyl-5-(4-nitro-phényl)-furan-2-carboxamide. Filtrer le catalyseur sur célite, évaporer le solvant. On obtient 0,286 g de produit brut.

2.6/ 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-3-diméthylamino-N-méthyl-furan-2-carboxamide



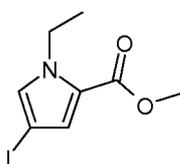
20 Mettre 2 heures sous agitation à TA : 0,28 g (1,08 mmol) de 5-(4-amino-phényl)-3-diméthylamino-N-méthyl-furan-2-carboxamide, 0,330 g (1,3 mmol) de DSC et 0,16 g (1,3 mmol) de DMAP préalablement solubilisé dans 36 ml de THF. Puis ajouter 0,133 g (1,08 mmol) de aminométhyl-5-amino-2-pyridine. Agiter le mélange pendant 18 heures à TA.
25 Evaporer le THF, reprendre avec un mélange eau et dichlorométhane, décantier. Sécher la phase organique sur Na_2SO_4 , puis évaporer le solvant. Purifier le brut par chromatoflash (CH_2Cl_2 100% à CH_2Cl_2 /MeOH 97/3). On obtient 0,09 g de poudre blanche.

Exemple 3 : 4-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-1-éthyl-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide (composé n° 12)



5

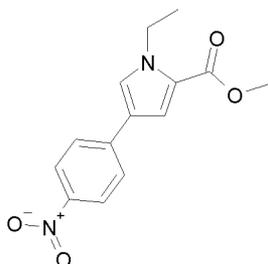
3.1/ 1-Ethyl-4-iodo-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle



Solubiliser 1,25 g (4,98 mmol) de iodo-4-méthylcarboxylate 2-1H-pyrrole dans 33 ml d'acétone, ajouter 0,56 ml (7,47 mmol) de bromoéthane et 1,38g (9,96 mmol) de K_2CO_3 .

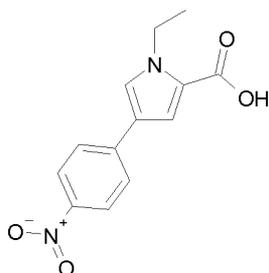
- 10 Chauffer le mélange pendant 5 heures au reflux. Evaporer le solvant, reprendre avec de l'acétate d'éthyle puis laver à l'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , puis le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatoflash (heptane/ CH_2Cl_2 80/20). On obtient 1g de 1-Ethyl-4-iodo-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle.

15 **3.2/ 1-Ethyl-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle**



- Mélanger sous agitation et en milieu inerte 1 g (3,58 mmol) de 1-Ethyl-4-iodo-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle préalablement dissous dans 40 ml d'acétone, 0,66 g (3,94 mmol) d'acide nitro-4-phénylboronique, et 11 ml d'une solution aqueuse 2M de K_2CO_3 . Puis ajouter
- 20 0,09 g (0,39 mmol) d'acétate de palladium et porter à reflux 3 heures. Après retour à TA, filtrer l'insoluble, évaporer l'acétone, reprendre à l'AcOEt et laver à l'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , puis le solvant est évaporé. Le produit cristallise dans un mélange Ether isopropylique/AcOEt 80/20. On obtient 0,5 g d'une poudre blanche.

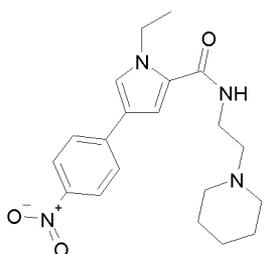
25 **3.3/ Acide 1-éthyl-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxylique**



Mettre sous agitation 48 heures à TA 0,5 g (1,82 mmol) de 1-Ethyl-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle et 4 ml de lessive de soude dans 20 ml d'éthanol. Evaporer l'éthanol, reprendre dans l'eau, amener à pH acide avec de l'acide acétique. La phase

5 aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle, puis laver à l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, puis le solvant est évaporé. Le produit cristallise dans l'éther isopropylique. On obtient 0,4g d'une poudre blanche

3.4/ 1-Ethyl-4-(4-nitro-phényl)-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide

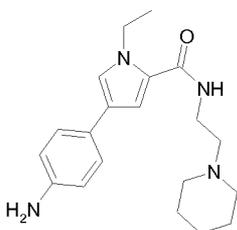


10

Mettre sous agitation 5 heures à TA 0,395 g (1,52 mmol) d'acide 1-éthyl-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxylique, 0,26 ml (1,82 mmol) de 1-(2-aminoéthyl)pipéridine, 0,74 g (1,67 mmol) de BOP, 0,53 ml (3,04 mmol) de DIPEA, préalablement solubilisé dans 15 ml de CH₂Cl₂. Laver le mélange réactionnel à l'eau et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄.

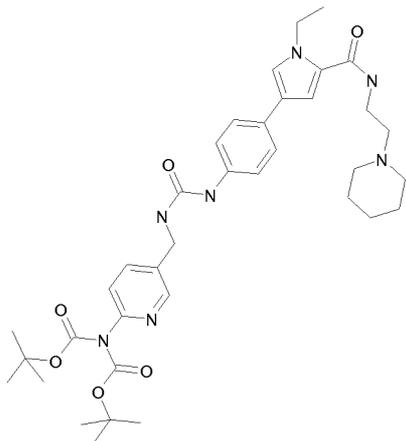
15 Evaporer le solvant et purifier le brut réactionnel par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 95/5). On obtient 0,5g de 1-éthyl-4-(4-nitro-phényl)-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide.

3.5/ 4-(4-Amino-phényl)-1-éthyl-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide



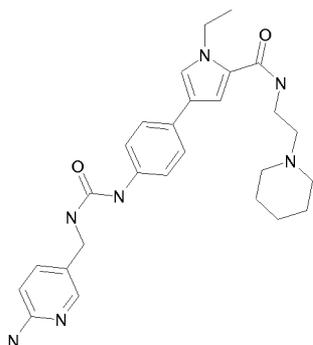
20 Hydrogéner sous pression d'une colonne d'eau en présence de 0,120 g de Pd/C 10%, 0,5 g (1,26 mmol) de 1-éthyl-4-(4-nitro-phényl)-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide dans 50 ml d'un mélange d'EtOH/AcOEt 70/30. Filtrer le catalyseur sur célite, évaporer le solvant. On obtient 0,44 g de produit brut.

3.6/ di-tert-butyl [5-({(4-{1-éthyl-5-[(2-pipéridin-1-yléthyl)carbamoyl]-1H-pyrrol-3-yl}phényl)carbamoyl}amino)méthyl)pyridin-2-yl]imidodicarbonate



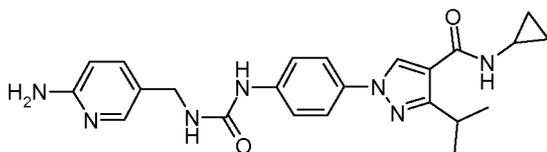
- 5 Mettre 3h00 sous agitation à TA : 0,43 g (1,26 mmol) de 4-(4-amino-phényl)-1-éthyl-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide, 0,2 g (1,26 mmol) de DSC et 0,015 g (0,13 mmol) de DMAP préalablement solubilisé dans 30 ml de THF. Puis ajouter 0,408 g (1,26 mmol) de di-*tert*-butyl [5-(aminométhyl)pyridin-2-yl]imidodicarbonate. Agiter le mélange pendant 18 heures à TA. Evaporer le THF, reprendre avec de l'acétate d'éthyle, laver à l'eau.
- 10 Sécher la phase organique sur Na₂SO₄, puis évaporer le solvant. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 95/5 à CH₂Cl₂/MeOH 90/10). On obtient 0,4 g de poudre blanche.

3.7/ 4-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-yl)méthyl]-uréido}-phényl}-1-éthyl-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide



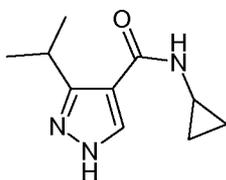
- Solubiliser 0,43 g (0,62 mmol) de di-*tert*-butyl [5-({(4-{1-éthyl-5-[(2-pipéridin-1-yléthyl)carbamoyl]-1H-pyrrol-3-yl}phényl)carbamoyl}amino)méthyl)pyridin-2-yl]imidodicarbonate dans 20 ml de CH₂Cl₂. Ajouter 4 ml (52 mmol) d'acide trifluoro acétique et laisser sous agitation pendant 18 heures à TA. Evaporer les solvants puis reprendre le brut dans un mélange CH₂Cl₂/eau. Basifier le mélange avec du Na₂CO₃. Filtrer le précipité formé puis sécher à l'étuve sous vide (70°C). On obtient 0,104 g d'une poudre blanche.

Exemple 4 : 1-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-cyclopropyl-3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxamide (composé n° 37)



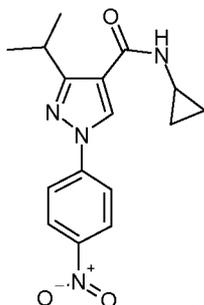
5

4.1/ N-Cyclopropyl-3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxamide



Mettre sous agitation 18 heures à TA 1,5 g (9,73 mmol) d'acide 3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxylique, 0,82 ml (11,68 mmol) de cyclopropylamine, 4,73 g (10,7 mmol) de BOP, 3,4 ml
10 (19,5 mmol) de DiPEA préalablement solubilisé dans 108 ml de chlorure de méthylène. Reprendre le mélange réactionnel dans l'eau. Filtrer le précipité formé puis sécher à l'étuve. On obtient 0,8 g d'une poudre blanche.

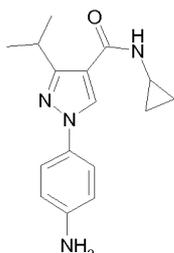
4.2/ N-Cyclopropyl-3-isopropyl-1-(4-nitro-phényl)-1H-pyrazole-4-carboxamide



15

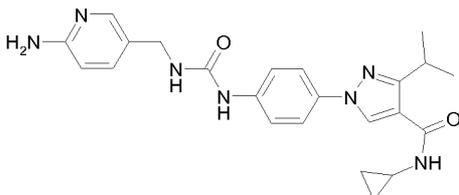
Solubiliser 0,8 g (4,14 mmol) de N-cyclopropyl-3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxamide, 0,690 g (4,14 mmol) d'acide 4-nitro-phénylboronique et 0,33 g (2,28 mmol) d'oxyde cuivreux dans 15 ml de méthanol. Mettre sous agitation le mélange à TA pendant 24 heures. Filtrer le minéral sur célite, puis évaporer le solvant. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH
20 95/5). On obtient 0,43 g de N-cyclopropyl-3-isopropyl-1-(4-nitro-phényl)-1H-pyrazole-4-carboxamide.

4.3/ 1-(4-Amino-phényl)-N-cyclopropyl-3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxamide



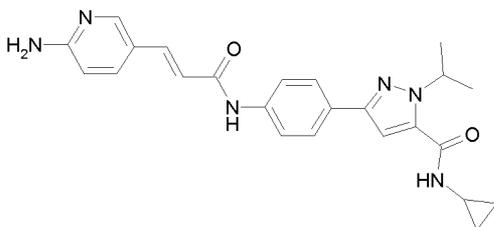
Hydrogéner sous pression d'une colonne d'eau, en présence de 0,06 g de Pd/C 10%, 0,17 g (0,54 mmol) de N-cyclopropyl-3-isopropyl-1-(4-nitro-phényl)-1H-pyrazole-4-carboxamide dans 30 ml d'éthanol. Filtrer le catalyseur sur célite et évaporer le solvant. On obtient 0,17 g de produit brut.

4.4/ 1-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-cyclopropyl-3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxamide



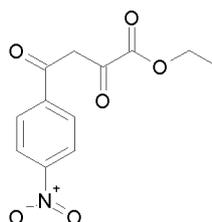
10 Mettre sous agitation 3 heures à TA : 0,16 g (0,56 mmol) de 1-(4-amino-phényl)-N-cyclopropyl-3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxamide, 0,173 g (0,686 mmol) de DSC, 0,082 g (0,68 mmol) de DMAP préalablement solubilisé dans 20 ml THF. Puis ajouter 0,07 g (0,56 mmol) de (aminométhyl)-5-amino-2pyridine et laisser 18 heures sous agitation à TA. Evaporer les solvants, reprendre dans un mélange eau/acétate d'éthyle, extraire la phase
15 organique et la séchée sur Na₂SO₄. Evaporer le solvant, puis purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 90/10). On obtient 0,12 g d'une poudre blanche.

Exemple 5 : 5-{4-[E]-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-acryloylamino]-phényl}-N-cyclopropyl-2-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxamide (composé n° 43)



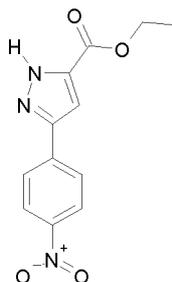
20

5.1/ 4-(4-Nitro-phényl)-2,4-dioxo-butyrates d'éthyle



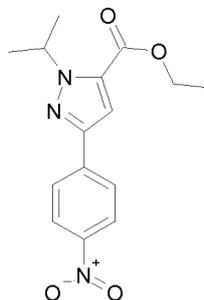
Dissoudre 1,7 g de sodium dans 10,5 ml d'éthanol et 300 ml de toluène à 80°C, refroidir à TA et ajouter 10 g (60,55 mmol) de nitro-4-acétophenone et 8,2 ml (60,55 mmol) d'oxalate de diéthyle. Agiter le mélange à TA pendant 18 heures. Ajouter 100 ml d'acide acétique et 150 ml d'eau, décanter, extraire la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle, puis laver à l'eau la phase organique. Sécher cette phase sur Na₂SO₄, puis évaporer le solvant. Le produit attendu cristallise pendant l'évaporation. Filtrer, laver à l'éther isopropylique le produit. On obtient 5 g d'une poudre blanche.

10 **5.2/ 5-(4-Nitro-phényl)-2H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle**



Solubiliser 4,65 g (17,53 mmol) de 4-(4-Nitro-phényl)-2,4-dioxo-butyrates d'éthyle et 5 ml (87,66 mmol) d'acide acétique dans 88 ml de THF. Additionner goutte à goutte, à une température de 25°C, 21 ml (21,04 mmol) d'une solution à 1M d'hydrazine dans le THF. Agiter le mélange pendant 16 heures à TA. Additionner 150 ml d'eau froide puis agiter pendant 45 min. Un précipité beige se forme. Filtrer, laver à l'eau et à l'éther isopropylique, sécher. On obtient 2,7 g d'une poudre beige.

5.3/ 2-Isopropyl-5-(4-nitro-phényl)-2H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

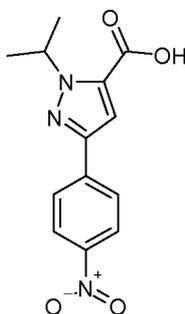


20

Chauffer au reflux 20 heures 1,2 g (4,59 mmol) de 5-(4-Nitro-phényl)-2H-pyrazole-3-

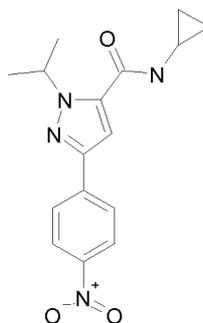
carboxylate d'éthyle, 0,65 ml (6,96 mmol) de bromo-2-propane, 1,27 g (9,2 mmol) de K_2CO_3 , préalablement solubilisé dans 30 ml de butanone-2. Evaporer le solvant, reprendre avec de l'acétate d'éthyle, laver avec de l'eau. Sécher la phase organique sur Na_2SO_4 , puis évaporer le solvant. On obtient 1,25 g de 2-Isopropyl-5-(4-nitro-phényl)-2H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.

5.4/ Acide 2-Isopropyl-5-(4-nitro-phényl)-2H-pyrazole-3-carboxylique



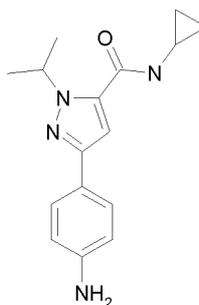
Mettre sous agitation pendant 5 heures à TA 1,25 g (4,12 mmol) de 2-Isopropyl-5-(4-nitro-phényl)-2H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle, 0,3 g (12,36 mmol) d'hydroxyde de lithium, préalablement solubilisé dans 40 ml d'un mélange THF/eau 5/1. Evaporer le THF, reprendre avec un mélange eau/acétate d'éthyle, acidifier avec de l'acide acétique, extraire la phase organique. Sécher cette phase sur Na_2SO_4 , puis évaporer le solvant. On obtient 0,9 g d'une poudre.

5.5/ N-Cyclopropyl-2-Isopropyl-5-(4-nitro-phényl)-2H-pyrazole-3-carboxamide



Mettre sous agitation 18 heures à TA 1,5 g (9,73 mmol) d'acide 3-Isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxylique, 0,82 ml (11,68 mmol) de cyclopropylamine, 4,73 g (10,7 mmol) de BOP, 3,4 ml (19,5 mmol) de DiPEA préalablement solubilisé dans 108 ml de Chlorure de méthylène. Reprendre le mélange réactionnel dans l'eau. Filtrer le précipité formé puis sécher à l'étuve. On obtient 0,8 g d'une poudre blanche.

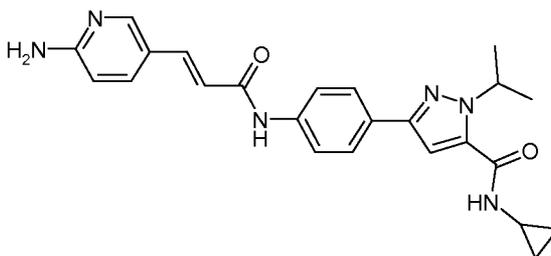
5.6/ 5-(4-Amino-phényl)-N-cyclopropyl-2-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxamide



Hydrogéner sous pression d'une colonne d'eau, en présence de 0,28 g de Pd/C 10%, 0,8 g (0,54 mmol) de N-cyclopropyl-2-isopropyl-5-(4-nitro-phényl)-2H-pyrazole-3-carboxamide dans 30 ml d'éthanol. Filtrer le catalyseur sur célite, évaporer le solvant.

5 On obtient 0,8 g de produit brut.

5.7/ 5-{4-[(E)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-acryloylamino]-phényl}-N-cyclopropyl-2-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxamide



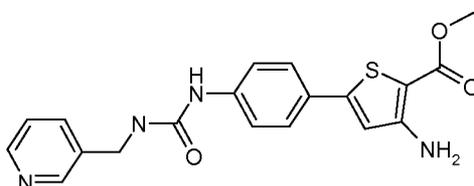
10

Mettre sous agitation pendant 20 heures à TA 0,31 g (1,09 mmol) de 5-(4-Amino-phényl)-N-cyclopropyl-2-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxamide, 0,13 g (0,82 mmol) d'acide (E)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-acrylique, 0,39 g (0,87 mmol) de BOP et 0,21 ml (1,2 mmol) de DIPEA préalablement solubilisé dans 30 ml de dichloromethane. Laver le

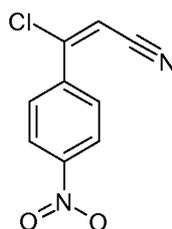
15 mélange réactionnel à l'eau, sécher la phase organique sur Na₂SO₄, puis évaporer le solvant. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂ 100% à CH₂Cl₂/MeOH 95%/5%). On obtient 0,03 g de 5-{4-[(E)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-acryloylamino]-phényl}-N-cyclopropyl-2-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxamide.

Exemple 6 : 3-Amino-5-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiophène-2-

20 **carboxylate de méthyle (composé n° 2)**

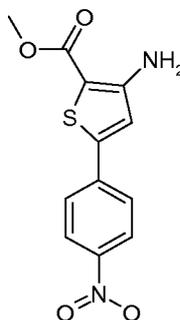


6.1/ (E)-3-Chloro-3-(4-nitro-phényl)-acrylonitrile



Ajouter goutte à goutte 67 ml (869 mmole) de diméthyl formamide sur 28,5 ml (311 mmol) d'oxychlorure de phosphore en 15 min sous azote à 0°C. A cette solution, ajouter goutte à goutte une solution de 17,17g (104 mmole) de para nitro acétophénone dans
5 680 ml de chloroforme à T inférieure à 20°C .Chauffer au reflux 16 heures. Refroidir la solution obtenue à 0°C et ajouter une solution de 21,5 g (309 mmole) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 60 ml de DMF et agiter 4 heures à TA. Ajouter la solution sur 1 L d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Décanter. Laver la phase organique à l'eau, 2 fois, la sécher sur sulfate de sodium et concentrer. Purifier le brut par
10 chromatoflash (CH₂Cl₂/pentane 80%/20%). On obtient 43 g de produit.

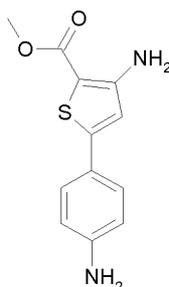
6.2/ 3-Amino-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle



A une solution de méthylate de sodium (préparée à partir de 2 g de sodium et 100 ml de
15 MeOH) ajouter goutte à goutte 9,2 g (86,3 mmole) de mercapto acétate de méthyle à T inférieure à 25°C. Ajouter par petites fractions sur la solution 18 g (86 mmole) du nitrile précédent. Chauffer au reflux 10 min. Refroidir. Verser sur 1 L d'eau sous agitation .Filtrer le précipité obtenu puis sécher pour donner 15,9 g de 3-Amino-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle.

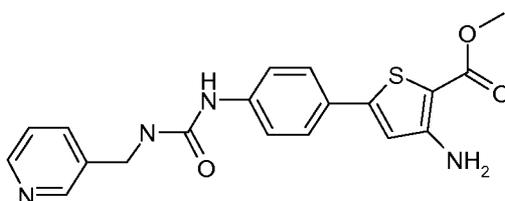
20

6.3/ 3-Amino-5-(4-amino-phényl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle



Dissoudre 1 g (3,5 mmoles) du dérivé nitré 3-Amino-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle dans 100 ml d'acétate d'éthyle. Ajouter 21 mg de Pd/C à 10%. Hydrogéner à pression atmosphérique et TA. Filtrer le catalyseur sur célite. Concentrer le filtrat. On obtient 0,7 g de 3-Amino-5-(4-amino-phényl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle.

6.4/ 3-Amino-5-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiophène-2-carboxylate de méthyle

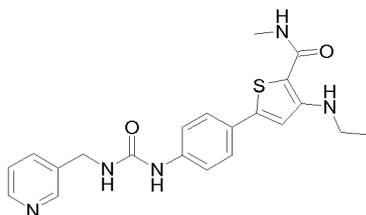


10

Chauffer au reflux 5 heures une solution de 0,3 g (1,2 mmole) de 3-Amino-5-(4-amino-phényl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle et de 0,33 g (1,2 mmole) de (p-nitro phénoxy-carbonylamino - méthyl)-3 pyridine dans 20 ml d'éthanol absolu. Concentrer à sec. Cristalliser dans l'acétate d'éthyle. Laver au CH₂Cl₂. Sécher. On obtient 0,14 g de poudre blanche.

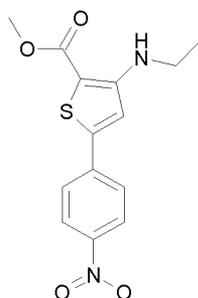
15

Exemple 7 : 3-Ethylamino-N-méthyl-5-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiophène-2-carboxamide (composé n° 1)



20

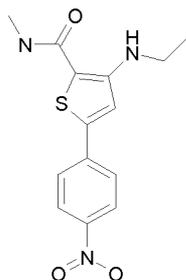
7.1/ 3-Ethylamino-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle (B)



Dissoudre 1 g (3,5 mmole) de 3-Amino-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle, préparé précédemment à l'étape 7.2 dans 50 ml d'anhydride acétique. Ajouter par petites fractions 0,4 g (11 mmole) de borohydrure de sodium à T<30°C. Agiter 1 heure à TA.

- 5 Verser sur 200 ml d'eau, extraire au CH₂Cl₂. Laver par une solution à 10% de Na₂CO₃. Sécher la phase organique sur Na₂SO₄ et concentrer à sec. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂ 100%). On obtient 0,6 g de produit.

7.2/ -3-Ethylamino-N-méthyl-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxamide

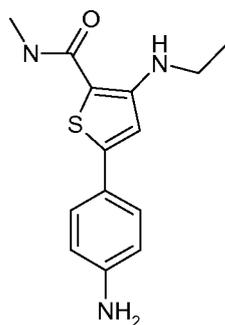


10

Dans un autoclave, dissoudre 3,4 g (11 mmole) de 3-Ethylamino-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxylate deméthyle dans 20 ml d'éthanol, ajouter 50 ml (1,419 mole) d'une solution 8M de méthylamine dans le méthanol. Chauffer à 120°C pendant 48 heures. Refroidir et concentrer à sec. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/AcOEt 95%/5%). On obtient 0,96

- 15 g de 3-éthylamino-N-méthyl-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxamide.

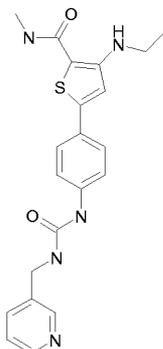
7.3/ 5-(4-Amino-phényl)-3-éthylamino-N-méthyl-thiophène-2-carboxamide



- 0,96 g (3,1 mmoles) du produit nitré précédent est dissous dans 110 ml d'éthanol, ajouter
20 0,175 g de Pd/C à 10% et hydrogéner à TA et pression atmosphérique. Filtrer le produit ainsi

obtenu sur célite. Concentrer à sec. On obtient 0,76 g de produit.

7.4/ 3-Ethylamino-N-méthyl-5-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiophène-2-carboxamide

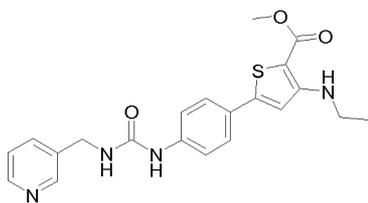


5

0,3 g (1,2 mmole) de 5-(4-Amino-phényl)-3-éthylamino-N-méthyl-thiophène-2-carboxamide et 0,3 g (1,2 mmole) de (p-nitrophénoxy carbonylamino méthyl)-3 pyridine sont chauffés au reflux dans 20 ml d'éthanol pendant 5 heures. Concentrer. Reprendre le produit par AcOEt. Laver à l'eau, puis par une solution de Na₂CO₃ à 10%. Sécher sur Na₂SO₄, puis concentrer.

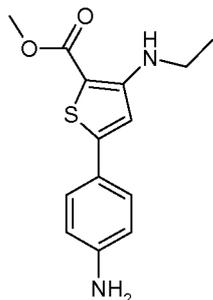
10 Cristalliser dans le CH₂Cl₂. Filtrer, laver au CH₂Cl₂ puis sécher. On obtient 0,18 g d'une poudre blanche.

Exemple 8 : 3-Ethylamino-5-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiophène-2-carboxylate de méthyle (composé n° 3)



15

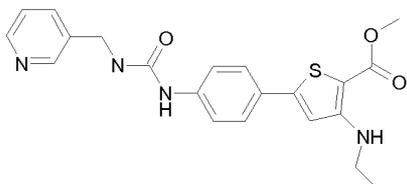
8.1/ 5-(4-Amino-phényl)-3-éthylamino-thiophène-2-carboxylate de méthyle



Mettre en suspension 0,7 g (2,2 mmole) de 3-Ethylamino-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle et 0,03 g de Pd/C à 10% dans 100 ml d'AcOEt. Hydrogéner sous pression atmosphérique et à TA. Filtrer sur célite. Concentrer le filtrat. On obtient 0,4 g d'une

huile.

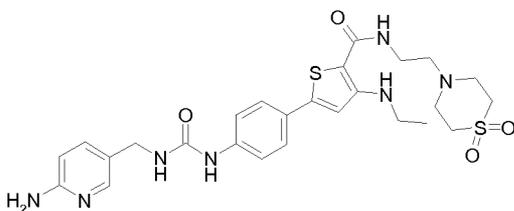
8.2/ 3-Ethylamino-5-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiophène-2-carboxylate de méthyle



5

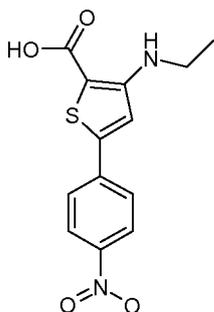
Chauffer au reflux dans 20 ml d'éthanol pendant 6 heures 0,3 g (1,2 mmole) de 5-(4-Amino-phényl)-3-éthylamino-thiophène-2-carboxylate de méthyle et 0,3 g (1,2 mmole) de (p-nitro phénoxy carbonyl amino méthyl)-3-pyridine. Concentrer. Dissoudre la gomme ainsi obtenue dans AcOEt, laver à l'eau. Sécher sur Na₂SO₄ et concentrer la phase organique. Purifier le
10 brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 97/3). On obtient 0,18 g d'une poudre blanche.

Exemple 9 : 5-[4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl]-N-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-3-éthylamino-thiophène-2-carboxamide (composé n° 18)



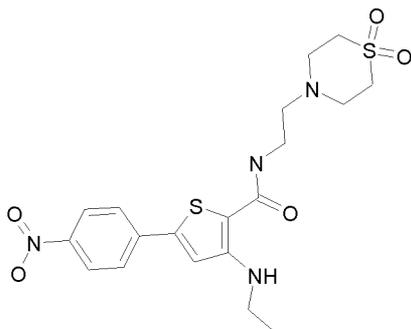
15

9.1/ Acide 3-éthylamino-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxylique



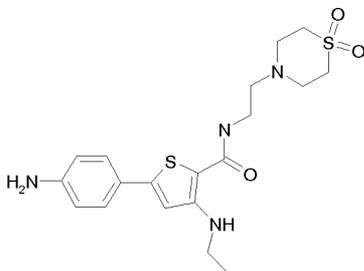
Mettre en suspension dans une solution de 100 ml de THF et 50 ml d'eau 2,9 g (9,4 mmole) de 3-éthylamino-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle et 2,3 g (95 mmole)
20 de lithine, chauffée 48 heures à 40°C. Acidifier par une solution d'HCl 10N, filtrer le précipité, laver à l'eau puis sécher pour donner 2,2 g d'acide 3-éthylamino-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxylique.

9.2/ N-[2-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-3-éthylamino-5-(4-nitro-phényl)-

thiophène-2-carboxamide

Mettre en suspension dans 50 ml de CH₂Cl₂, 1,5 g (5,1 mmole) d'acide 3-éthylamino-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxylique. Ajouter à TA 1,4 ml (5,6 mmole) de DiPEA, puis 2,5 g (5,6 mmole) de BOP, agiter 15 min, ajouter 1 g (5,6 mmole) de 4-(2-aminoéthyl)thiomorpholine-dioxyde et agiter 3 heures à TA. Laver à l'eau puis par une solution Na₂CO₃ 1%. Sécher et concentrer la phase organique. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 98/2). On obtient 1,3 g de N-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-3-éthylamino-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxamide.

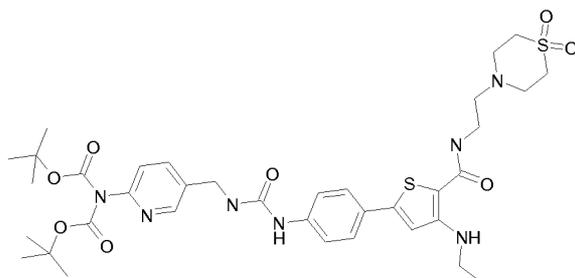
10

9.3/ 5-(4-Amino-phényl)-N-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-3-éthylamino-thiophène-2-carboxamide

Mettre en suspension dans 100 ml d'un mélange EtOH 50/THF 500,5 g (1,1 mmole) de N-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-3-éthylamino-5-(4-nitro-phényl)-thiophène-2-carboxamide. Ajouter 0,06 g de Pd/C à 10%. Hydrogéner à pression atmosphérique à TA. Filtrer sur célite, concentrer à sec. On obtient 0,31 g d'une huile.

20

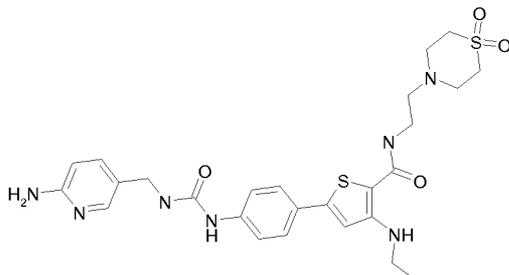
9.4/ di-tert-butyl (5-[[[4-[5-[2-(1,1-dioxythiomorpholin-4-yl)éthyl]carbamoyle]-4-(éthylamino)-2-thiényl]phényl]carbamoyle]amino)méthyl]pyridin-2-yl)imidodicarbonate



Dissoudre 0,8 g (1,9 mmole) de 5-(4-Amino-phényl)-N-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-3-éthylamino-thiophène-2-carboxamide dans 60 ml de THF. Ajouter à TA 0,023 g (0,19 mmole) de DMAP et 0,3 g (1,9 mmole) de carbonate disuccinimide. Agiter 2 heures à TA.

5 Ajouter 0,61 g (1,9 mmole) de 5-aminométhyl-2(N,N-ditert-butoxycarbonylamino)pyridine et agiter 12 heures. Reprendre dans l'eau. Extraire par AcOEt. Laver à l'eau, sécher et concentrer la phase organique. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 95/5). On obtient 0,7 g de poudre blanche.

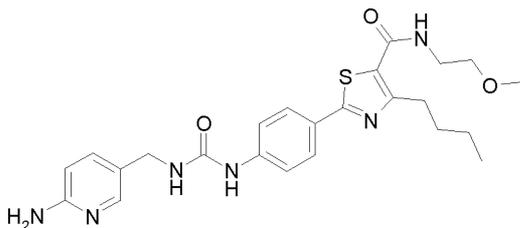
10 **9.5/ 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-3-éthylamino-thiophène-2-carboxamide**



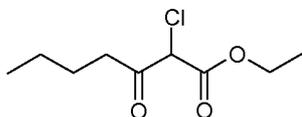
Mettre en suspension dans 50 ml de CH₂Cl₂, le di-*tert*-butyl (5-[[[4-[5-[[2-(1,1-dioxydthiomorpholin-4-yl)éthyl]carbamoyle]-4-(éthylamino)-2-thiényl]phényl]carbamoyle]amino]méthyl]pyridin-2-yl)imidodicarbonate, ajouter 1,5 ml (20 mmole) d'acide trifluoroacétique. Agiter 16 heures à TA. Laver à l'eau puis par une solution à 2% de Na₂CO₃. Laver à l'eau, sécher et concentrer la phase organique. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 85/15). On obtient 0,31 g d'une poudre blanche

20

25 **Exemple 10 : 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-butyl-N-(2-méthoxy-éthyl)-thiazole-5-carboxamide (composé n° 28)**



10.1/ 2-Chloro-3-oxo-heptanoate d'éthyle

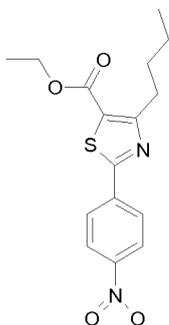


5

Ajouter, goutte à goutte à TA, à une solution de 9,2 g (68,1 mmole) de chlorure de sulfuryle dans 150 ml de CH_2Cl_2 , 10 g (138 mmole) pentanoyle acétate d'éthyle. Agiter 30 min à TA puis hydrolyser par 50 ml d'eau. Extraire par 3 fois avec 100 ml de CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont lavées à l'eau, puis par une solution saturée de NaHCO_3 puis sécher sur sulfate de sodium et concentrer. On obtient 12 g d'huile. Le composé obtenu est utilisé extemporanément dans l'étape suivante.

10

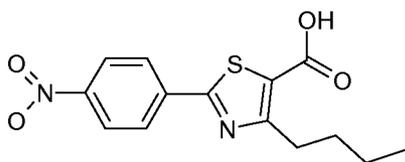
10.2/ 4-Butyl-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylate éthyle



15 Chauffer au reflux 16 heures une solution de 9 g (49 mmole) de para nitro phényl thioamide et 12,25 g (59,5 mmole) de 2-Chloro-3-oxo-heptanoate d'éthyle dans 100 ml d'éthanol. Refroidir le mélange, filtrer le précipité formé. Laver la poudre obtenue à l'éthanol puis au pentane et enfin sécher. On obtient 8,05 g de poudre blanche.

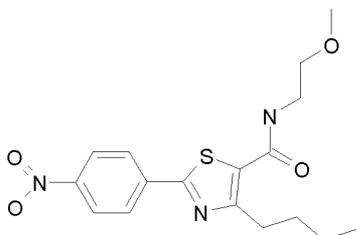
20

10.3/ Acide 4-Butyl-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylique



Mettre en suspension dans 150 ml d'une solution de THF, 8 g (23,8 mmole) de 4-Butyl-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylate d'éthyle et 11,96 ml (4,8 mole) de soude 10N et chauffer à T =40°C pendant 4 heures. Refroidir le mélange puis acidifier par de l'HCl 10N. Filtrer le précipité formé et laver à l'eau. Dissoudre la poudre formée dans CH₂Cl₂. puis sécher la phase organique sur sulfate de sodium. Evaporer le solvant. On obtient 6 g d'acide 4-butyl-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylique.

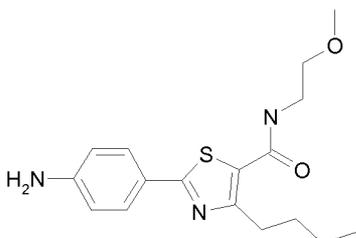
10.4/ 4-Butyl-N-(2-méthoxy-éthyl)-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxamide



10

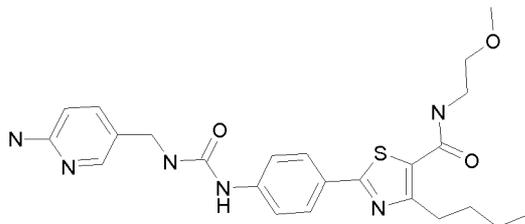
Agiter 2 heures à TA une solution de 1,2 g (3,9 mmole) d'acide 4-Butyl-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylique, 0,76 g (3,9 mmole) de DiPEA, 1,5 g (3,9 mmole) de BOP et 0,332 g (3,9 mmole) de méthoxy-2-éthylamine dans 50 ml de CH₂Cl₂. Puis laver le mélange réactionnel à l'eau, par une solution de Na₂CO₃ 2% et sécher la phase organique sur sulfate de sodium. Evaporer le solvant et purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 95%/5%). On obtient 1,25 g de produit.

10.5/ 2-(4-Amino-phényl)-4-butyl-N-(2-méthoxy-éthyl)-thiazole-5-carboxamide



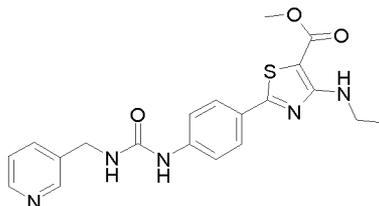
20 Hydrogéner à pression atmosphérique et à TA une suspension de 1,25g (4mmole) de 4-butyl-N-(2-méthoxy-éthyl)-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxamide et de 0,04 g (0,4mmole) de Pd/C à 10% dans 170 ml d'AcOEt. Filtrer le Pd sur célite, puis évaporer le solvant. On obtient 0,92 g d'une huile.

25 10.6/ 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-butyl-N-(2-méthoxy-éthyl)-

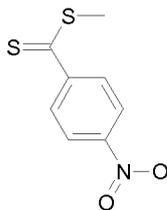
thiazole-5-carboxamide

Agiter à TA 2 heures dans 50 ml de THF 0,95 g (2,8 mmole) de 2-(4-Amino-phényl)-4-butyl-N-(2-méthoxy-éthyl)-thiazole-5-carboxamide, 0,417 g (3,3 mmole) de DMAP et 0,548 g (3,3 mmole) de carbonate de disuccinimide. Ajouter 0,421 g (3,4 mmole) d' amino-2-méthylamino-5 pyridine et agiter 4 heures à TA. Reprendre le mélange dans un mélange eau/AcOEt et filtrer l'insoluble. Laver le précipité avec de l'AcOEt puis du CH₂Cl₂ et le sécher. On obtient 0,43 g d'une poudre blanche.

10 **Exemple 11 : 4-Ethylamino-2-[4-(3-pyridin-3-ylmethyl-uréido)-phényl]-thiazole-5-carboxylate de méthyle (composé n°4)**

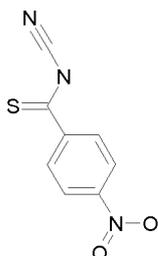


15 **11.1/ 4-Nitro-dithiobenzoate de méthyle**



Chauder au reflux 6 heures une solution de 9,2 g (49,2 mmole) du chlorure de l'acide p-nitro benzoïque et 14,2 g (50 mmole) du réactif de Davy méthylé dans 100 ml de toluène. Concentrer le milieu réactionnel, purifier le brut par chromatoflash (pentane/Et₂O 80/20). On obtient 6 g de 4-Nitro-dithiobenzoate de méthyle, utilisé extemporanément pour la suite.

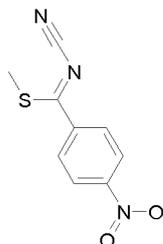
11.2/ N-cyano-4-nitrobenzenecarbothioamide



Ajouter à une solution de 2,03 g (37,6 mmole) de méthylate de sodium dans 50 ml de méthanol, 5,3 g (24,6 mmole) de 4-nitro-dithiobenzoate de méthyle et 20,4 g (232 mmole) de cyanamidure de sodium. Agiter à TA pendant 6 heures, concentrer, reprendre avec de l'eau.

- 5 Extraire avec de l'AcOEt. Laver la phase organique à l'eau, puis sécher sur Na₂SO₄. Evaporer le solvant, reprendre dans iPr₂O. Le produit cristallise. Filtrer et sécher. On obtient 4,7 g d'une poudre blanche.

11.3/ méthyl N-cyano-4-nitrobenzèncarbimidothioate

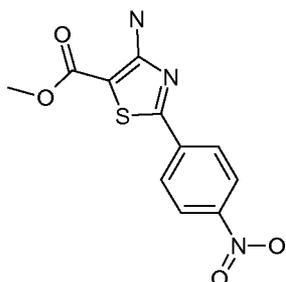


10

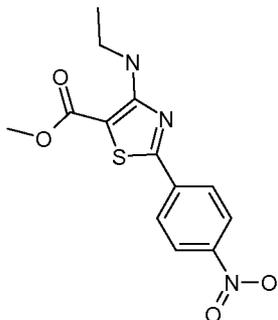
Mettre en solution dans 20 ml de DMF 0,5 g (2,4 mmole) de N-cyano-4-nitrobenzenecarbothioamide et 1 g (7 mmole) d'iodure de méthyle. Agiter à TA pendant 2 heures, reprendre dans 50 ml d'eau et extraire avec de l'AcOEt. Laver la phase organique avec de l'eau, puis sécher sur Na₂SO₄. Evaporer le solvant. On obtient 0,3 g de méthyl N-

- 15 cyano-4-nitrobenzenecarbimidothioate.

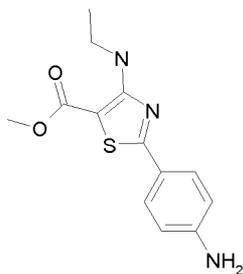
11.4/ 4-Amino-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylate de méthyle



- 20 Agiter 1 heure à TA dans 20 ml de méthanol : 2,3 g (10,3 mmole) de méthyl N-cyano-4-nitrobenzenecarbimidothioate, 1,4 g (13,8 mmole) de TEA et 1,45 g (13,8 mmole) de mercaptoacetate de méthyle. Filtrer le précipité formé, puis laver au méthanol et à l'éther diisopropylique. Sécher la poudre obtenue. On obtient 0,7 g de poudre blanche.

11.5/ 4-Ethylamino-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylate de méthyle

Dissoudre 0,6 g (2,1 mmole) de 4-Amino-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxate de méthyle. Ajouter par petites fractions 1,8 g (47,2 mmole) de borohydrure de sodium en conservant une température inférieure à 30°C, puis agiter 1 heure à TA. Reprendre dans le CH₂Cl₂, laver à l'eau puis par une solution de Na₂CO₃ à 10%. Sécher la phase organique avec du Na₂SO₄ et concentrer à sec. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂ 100%). On obtient 0,35 g de 4-éthylamino-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylate de méthyle.

10 11.6/ 2-(4-Amino-phényl)-4-éthylamino-thiazole-5-carboxylate de méthyle

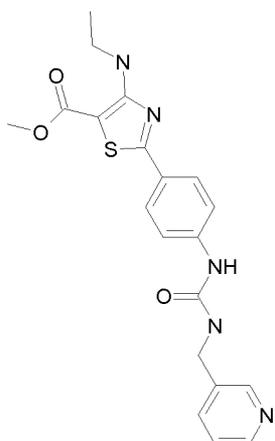
Hydrogéner à pression atmosphérique et à TA, 0,5g (1,6mmole) de 4-éthylamino-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylate de méthyle, 0,05g (0,1mmole) de Pd/C à 10% et 100 ml d'acétate d'éthyle. Filtrer sur célite le Pd et concentrer à sec. On obtient 0,35 g d'un produit.

15

20

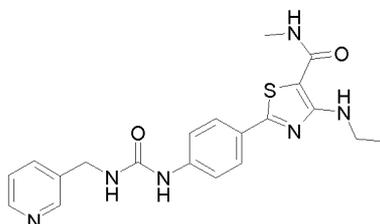
11.7/ 4-Ethylamino-2-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiazole-5-carboxylate de méthyle

25

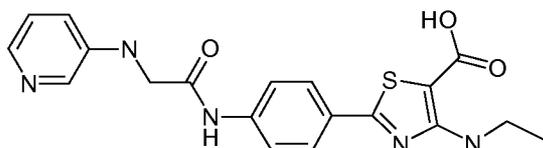


Chauffer au reflux pendant 6 heures, 0,35 g (1,26 mmole) de 2-(4-amino-phényl)-4-éthylamino-thiazole-5-carboxylate de méthyle et 0,36 g (1,3 mmole) de (p-nitro phénoxy carbonyl aminométhyl)-3-pyridine dans 20 ml d'éthanol. Concentrer, reprendre le résidu dans
5 de l'AcOEt. Laver la phase organique avec de l'eau et sécher sur Na₂SO₄. Evaporer le solvant et cristalliser dans le CH₂Cl₂. Laver le précipité à l'AcOEt et le sécher. On obtient 0,089 g de poudre blanche.

Exemple 12 : 4-Ethylamino-N-méthyl-2-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiazole-5-carboxamide (composé n°5)

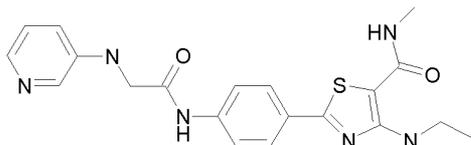


12.1/ Acide 4-éthylamino-2-[4-2-(pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiazole-5-carboxylique



15 Agiter à TA pendant 5 jours dans 10 ml d'une solution de MeOH/eau 80/20 : 0,066 g (0,16 mmole) de 4-éthylamino-2-[4-2-(pyridin-3-ylamino)-acétylamino]-phényl]-thiazole-5-carboxylate de méthyle et 0,1 g (2,5 mmole) de NaOH. Ajouter 10 ml d'eau et acidifier avec de l'acide acétique. Filtrer le précipité formé puis sécher. Un précipité se forme. Filtrer et
20 sécher. On obtient 0,031 g d'une poudre blanche.

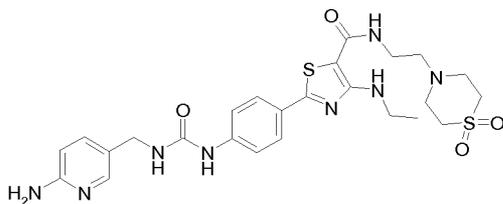
12.2/ 4-Ethylamino-N-méthyl-2-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiazole-5-carboxamide



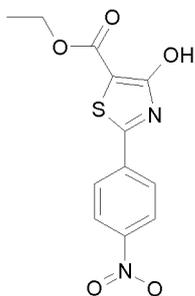
Agiter 12h à TA : 0,03 g (0,07 mmole) d'acide 4-éthylamino-2-[4-[2-(pyridin-3-ylamino)-5 acétylamino]-phényl]-thiazole-5-carboxylique, 0,09 ml (0,08 mmole) de méthylamine (8M dans MeOH), 0,037 g (0,08 mmole) de BOP et 0,013 ml (0,08 mmole) de DIPEA dans 10ml de CH₂Cl₂. Laver à l'eau puis par une solution à 10% de Na₂CO₃. Sécher la phase organique sur Na₂SO₄ puis évaporer. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 97/3). On obtient 0,006 g de poudre.

10

Exemple 13 : 2-[4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl]-N-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-4-éthylamino-thiazole-5-carboxamide (composé n° 19)



13.1/ 4-Hydroxy-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylate d'éthyle

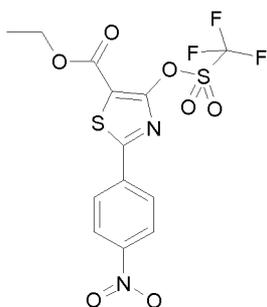


15

A une solution de 15 g (81,5 mmole) de para-nitro-phényl-thiourée dans 100 ml d'éthanol, ajouter goutte à goutte : 9,7g (122,8 mmole) de pyridine puis 23,7g (100 mmole) de bromo malonate de diéthyle à une Température inférieure à 20°C. Chauffer au reflux pendant 16 heures. Refroidir, puis filtrer et sécher le précipité. On obtient 12 g de poudre.

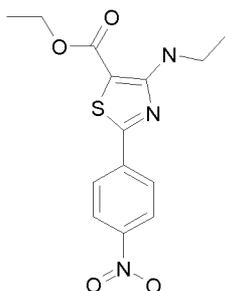
20

13.2/ 2-(4-Nitro-phényl)-4-trifluorométhanesulfonyloxy-thiazole-5-carboxylate d'éthyle



- A une solution de 10 g (33,8 mmole) de 4-Hydroxy-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylate d'éthyle et 8 g (100 mmole) de pyridine dans 190 ml de CH₂Cl₂, ajouter goutte à goutte, en conservant une température inférieure à 10°C : 14,38 g (51 mmole) d'anhydride triflique.
- 5 Agiter le mélange 3 heures à TA. Laver à l'eau le mélange, puis sécher sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, cristalliser le composé attendu dans l'isopropanol. On obtient 12 g de poudre.

13.3/ 4-Ethylamino-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylate d'éthyle

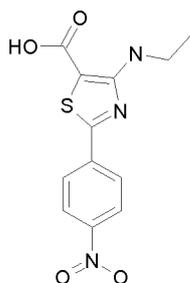


10

- A une solution de 5 g (11,7 mmole) de 2-(4-Nitro-phényl)-4-trifluoromethanesulfonyloxy-thiazole-5-carboxylate d'éthyle dans 50 ml de THF, ajouter, goutte à goutte : 29,3 ml (12 mmole) d'une solution 2M d'éthylamine dans le THF. Agiter 2 heures à TA. Filtrer le précipité formé. Concentrer le filtrat à sec, puis reprendre avec de l'AcOEt. Laver la phase organique à
- 15 l'eau puis sécher sur sulfate de sodium et évaporer. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂ 100%). On obtient 2,2 g de 4-éthylamino-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylate d'éthyle.

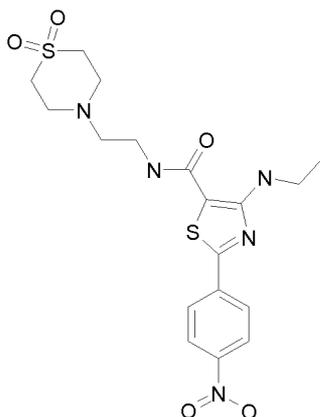
20

25 13.4/ Acide 4-Ethylamino-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylique



Mettre en suspension 0,65 g (2 mmole) de 4-éthylamino-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylate d'éthyle avec une solution de 5 ml (2 mole) de soude 10N, dans 100 ml d'éthanol. Chauffer sous agitation à 40°C pendant 12 heures. Reprendre dans 200 ml d'eau et acidifier
5 par une solution d'HCl 10N. Filtrer le précipité formé, laver à l'eau et sécher à l'étuve. On obtient 0,5 g de poudre blanche.

13.5/ N-[2-(1,1-dioxythiomorpholin-4-yl)éthyl]-4-(éthylamino)-2-(4-nitrophényl)-1,3-thiazole-5-carboxamide

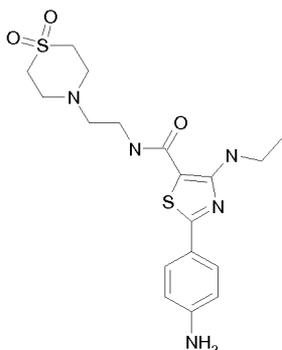


10

Agiter 3h à TA 0,15 g (0,5 mmole) d'acide 4-éthylamino-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxylique, 0,1 g (0,56 mmole) de 4-(2-Aminoéthyl)thiomorpholine-dioxyde, 0,204 g (0,5 mmole) de BOP et 0,099 g (0,7 mmole) de DiPEA dans 20ml de CH₂Cl₂. Laver le mélange réactionnel avec de l'eau puis avec une solution de Na₂CO₃ à 2%. La phase organique est
15 séchée sur Na₂SO₄, puis évaporé à sec. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 98/2). On obtient 0,25 g de N-[2-(1,1-dioxy-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-4-éthylamino-2-(4-nitro-phényl)-thiazole-5-carboxamide.

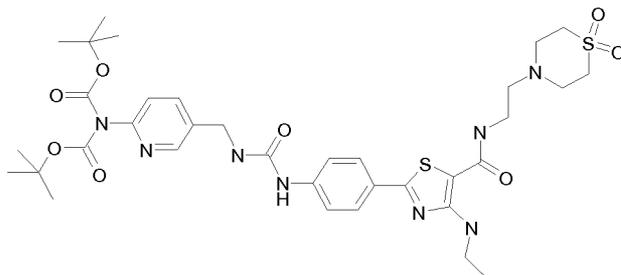
20

13.6/ 2-(4-aminophényl)-N-[2-(1,1-dioxythiomorpholin-4-yl)éthyl]-4-(éthylamino)-1,3-thiazole-5-carboxamide



Dissoudre dans 50 ml d'AcOEt 0,22 g (0,5 mmole) de *N*-[2-(1,1-dioxothiomorpholin-4-yl)éthyl]-4-(éthylamino)-2-(4-nitrophényl)-1,3-thiazole-5-carboxamide, ajouter 0,01 g (0,05 mmole) de Pd/C 10%. Le mélange est hydrogéné à pression atmosphérique et à TA. Filtrer le produit sur célite et le filtrat et concentrer. On obtient 0,15 g d'une huile.

13.7/ di-tert-butyl (5-[[4-[5-[2-(1,1-dioxothiomorpholin-4-yl)éthyl]carbamoyle]-4-(éthylamino)-1,3-thiazol-2-yl]phényl]carbamoyle)amino]méthyl]pyridin-2-yl)imidodicarbonate



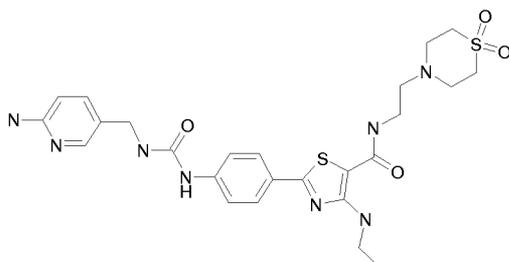
10

Agiter dans 50ml de THF à TA pendant 3 heures : 0,25 g (0,6 mmole) de 2-(4-aminophényl)-*N*-[2-(1,1-dioxothiomorpholin-4-yl)éthyl]-4-(éthylamino)-1,3-thiazole-5-carboxamide, 0,008 g (0,06 mmole) de DMAP et 0,1 g (0,6 mmole) de carbonate de disuccinimide. Ajouter à cette solution 0,2g (0,6 mmole) de 5-aminométhyl-2-(*N,N*-ditert-butoxycarbonylamino)-pyridine puis agiter le mélange pendant 12 heures à TA. Laver le milieu réactionnel à l'eau, puis sécher la phase organique sur sulfate de de sodium. Evaporer le solvant et purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/ MeOH 95/5). On obtient 0,28 g de poudre blanche.

20

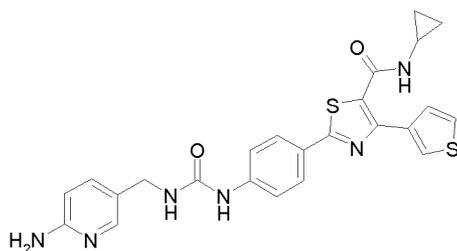
13.8/ : 2-[4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl]-*N*-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-4-éthylamino-thiazole-5-carboxylic acid amide

25

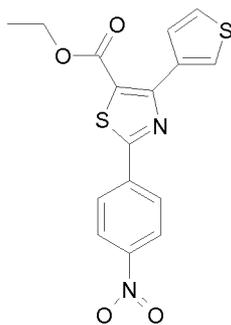


Agiter à TA pendant 12 heures: une solution de 0,24 g (0,3 mmole) de di-*tert*-butyl (5-[[[4-[5-[[2-(1,1-dioxydthiomorpholin-4-yl)éthyl]carbamoyl]-4-(éthylamino)-1,3-thiazol-2-yl]phényl]carbamoyl]amino]méthyl]pyridin-2-yl)imidodicarbonate et 0,71 g (6,2 mmole) de TFA dans 50 ml de CH₂Cl₂. Laver le mélange par une solution Na₂CO₃ à 2%. Décanter. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporer le solvant à sec. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 85/15). On obtient 0,092 g de poudre.

Exemple 14 : 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-yl)méthyl]-uréido]-phényl}-N-cyclopropyl-4-thiophén-3-yl-thiazole-5-carboxamide (composé n° 39)



14.1/ 2-(4-Nitro-phényl)-4-thiophén-3-yl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle



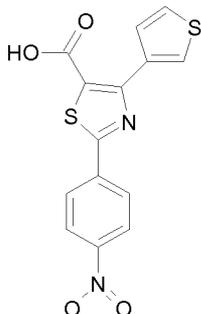
15

Mettre en solution dans 30 ml d'un mélange toluène/eau/éthanol 90/5/5 : 1,5 g (3,5 mmole) de 2-(4-Nitro-phényl)-4-trifluorométhanesulfonyloxy-thiazole-5-carboxylate d'éthyle, 0,9 g (7 mmole) d'acide 3-thiophène boronique, 0,73 g (5,3 mmole) de carbonate de potassium et 0,08 g (0,07 mmole) de Tetrakis(triphénylphosphine)palladium. Chauffer à reflux 6h.

20 Reprendre le mélange par AcOEt, et laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium et concentrer à sec. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 95/5). On

obtient 0,25 g de poudre.

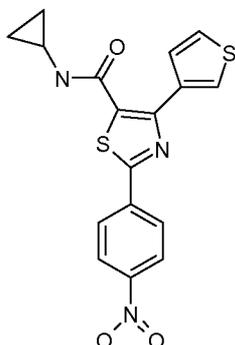
14.2/ Acide 2-(4-Nitro-phényl)-4-thiophèn-3-yl-thiazole-5-carboxylique



- 5 Chauffer 5h à 50°C dans 50ml d'un mélange MeOH/eau 70/300 : 2 g (0,55 mmole) de 2-(4-nitro-phényl)-4-thiophèn-3-yl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle et 1,11 ml (440 mmole) d'une solution de soude 10N. Reprendre le mélange réactionnel dans l'eau. Filtrer puis sécher le précipité formé. On obtient 0,28 g d'acide 2-(4-Nitro-phényl)-4-thiophèn-3-yl-thiazole-5-carboxylique.

10

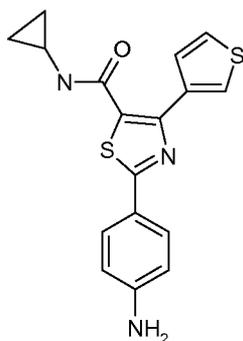
14.3/ N-Cyclopropyl-2-(4-nitro-phényl)-4-thiophèn-3-yl-thiazole-5-carboxamide



- Agiter pendant 3 heures à TA dans 20 ml de CH₂Cl₂ 0,25 g (0,75 mmole) de N-cyclopropyl-2-(4-Nitro-phényl)-4-thiophèn-3-yl-thiazole-5-carboxamide, 0,14 g (1,1 mmole) de DiPEA, 0,338 g (0,76 mmole) de BOP et 0,085 g (1,5 mmole) de cyclopropylamine. Laver le mélange réactionnel à l'eau puis par une solution de Na₂CO₃ à 2%. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium et concentrer à sec. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 95/5). On obtient 0,25 g de poudre blanche.

20

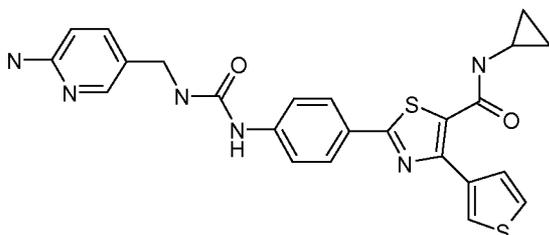
14.4/ 2-(4-Amino-phényl)-N-cyclopropyl-4-thiophèn-3-yl-thiazole-5-carboxamide



Chauffer au reflux pendant 2h une solution de 0,25 g (0,7 mmole) de N-cyclopropyl-2-(4-Nitro-phényl)-4-thiophèn-3-yl-thiazole-5-carboxamide et 0,76 g (3,3 mmole) de chlorure stanneux dihydrate dans 30 ml d'éthanol. Reprendre le milieu réactionnel dans un mélange eau/AcOEt.

- 5 Décanter la phase organique, sécher sur sulfate de sodium et concentrer à sec. On obtient 0,22 g d'une huile.

14.5/ 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-cyclopropyl-4-thiophén-3-yl-thiazole-5-carboxamide

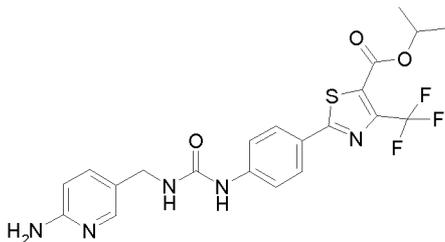
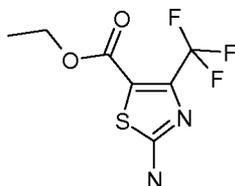


10

Agiter à TA pendant 2h une solution, dans 20 ml de THF, de 0,22 g (0,65 mmole) de 2-(4-Amino-phényl)-N-cyclopropyl-4-thiophèn-3-yl-thiazole-5-carboxamide, 0,095 g (0,78 mmole) de DMAP et 0,198 g (0,78 mmole) de carbonate de disuccinimide. Ajouter 0,095 g (0,78 mmole) d'amino-2, méthylamino-5 pyridine et agiter 3 heures à TA. Evaporer le THF, 15 reprendre le brut dans le CH₂Cl₂, laver avec de l'eau. Sécher la phase organique sur Na₂SO₄ puis évaporer. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOh 90/10). On obtient 0,098 g de poudre blanche.

20

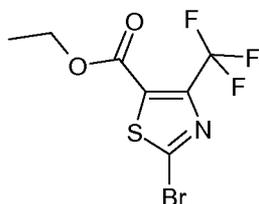
25 **Exemple 15 : 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-trifluorométhyl-**

thiazole-5-carboxylate d'isopropyle (composé n° 45)**15.1/ 2-Amino-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle**

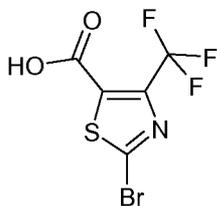
5

Chauffer à reflux pendant 16 heures une solution de 7,8 g (130 mmole) de thiourée et de 24,6 g (113 mmole) de chloro-2 trifluoroacétoacétate d'éthyle dans 100 ml d'éthanol. Evaporer le solvant, puis reprendre le brut dans un minimum d'heptane. Filtrer puis sécher le produit cristallisé. On obtient 24,6 g de poudre.

10

15.2/ 2-Bromo-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle

Saturée par HBr gazeux à T <25°C une solution de 4 g (16,6 mmole) de 2-Amino-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylic acid éthyl ester dans 100 ml de CHCl₃. Ajouter goutte à goutte 3,33ml (20mmole) de brome à TA, puis 3,36 ml (20 mmole) de nitrite d'isoamyle. Agiter pendant 5 heures à TA. Evaporer le solvant à sec, puis purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/heptane 50/50). On obtient 4,8 g d'une huile.

15.3/ Acide 2-Bromo-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylique

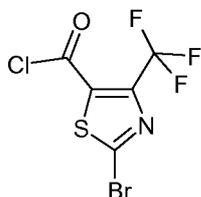
20

Agiter 48 heures à TA, une solution de 4,8 g (15,8 mmole) de 2-Bromo-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle et 0,75 g (18,7 mmole) de NaOH dans 45 ml d'un mélange

eau /THF 15/30. Reprendre le mélange dans l'eau, et extraire avec de l'AcOEt. Acidifier la phase aqueuse par HCl 10N puis extraire par AcOEt. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium et évaporer à sec. Reprendre le brut dans un minimum d'heptane. Le produit attendu cristallise. Filtrer la poudre puis sécher. On obtient 1,8 g de poudre.

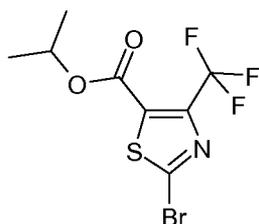
5

15.4/ Chlorure de 2-Bromo-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carbonyle



Chaulfer 6 heures à reflux une solution de 0,9 g (3,2 mmole) d'acide 2-Bromo-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylique et 2,38 ml (3,8 mmole) de chlorure de thionyle dans 10 ml de toluène. Concentrer à sec. On obtient 0,9 g de chlorure d'acide qui est utilisé extemporanément dans l'étape suivante.

15.5/ 2-Bromo-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylate d'isopropyle

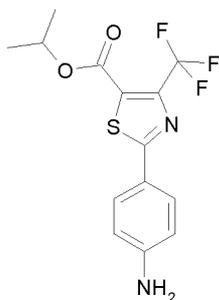


15 Chauffée au reflux 12 heures une solution de 0,9 g (2,8 mmole) de chlorure de 2-Bromo-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carbonyle dans 7 ml d'isopropanol. Concentrer le milieu réactionnel à sec puis reprendre avec de l'AcOEt. Laver la phase organique avec une solution de Na₂CO₃ à 2%, à l'eau puis sécher sur sulfate de sodium. Evaporer le solvant. On obtient 0,68 g de 2-Bromo-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylate d'isopropyle.

20

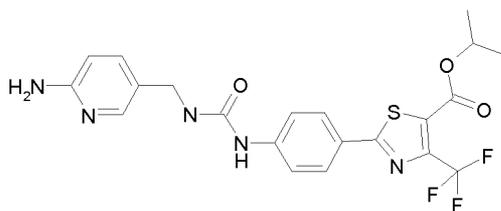
25

15.6/ 2-(4-Amino-phényl)-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylate d'isopropyle



Chauffer au reflux 16 heures un mélange hétérogène de 0,68 g (2,1 mmole) de 2-Bromo-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylate d'isopropyle, 0,56 g (2,5 mmole) de 4-Amino phényl boronate de pinacol, 0,44 g (3,1 mmole) de K_2CO_3 et 0,124g (0,11 mmole) de 5 Tetrakis(triphénylphosphine)palladium dans 50 ml d'une solution Toluène/eau/Ethanol (90/5/5). Concentrer le mélange puis reprendre avec un mélange AcOEt/eau. Décanter la phase organique, sécher sur sulfate de sodium puis évaporer le solvan. Purifier le Brut par chromatoflash ($CH_2Cl_2/MeOH$ 97/3). On obtient 0,43 g d'une huile jaune.

10 **15.7/ 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylate d'isopropyle**

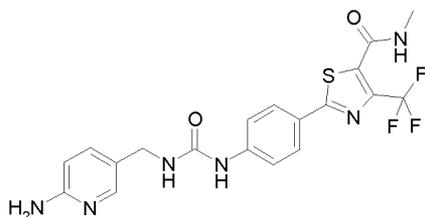


Ajouter 0,19 g (1,5 mmole) de DMAP et 0,4 g (1,5 mmole) de carbonate de disuccinimide à une solution de 0,43 g (1,3 mmole) de 2-(4-amino-phényl)-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylate d'isopropyle dans 30 ml de THF. Agiter le mélange pendant 2 heures à TA. Ajouter 0,19 g (1,5 mmole) d'amino-2 méthylamino-5 pyridine et agiter 2 heures à TA. Reprendre le milieu réactionnel avec de l'eau et extraire la phase aqueuse avec de l'AcOEt. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium et concentrer à sec. Purifier le brut par chromatoflash ($CH_2Cl_2/MeOH$ 95/5). On obtient 0,15 g d'une poudre blanche.

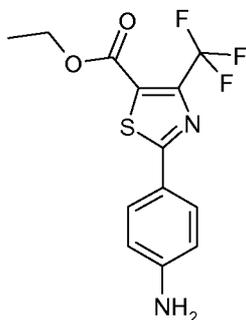
20

25

Exemple 16 : 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-méthyl-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxamide (composé n° 41)



16.1/ 2-(4-Amino-phényl)-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle



Chauffer à reflux 12h une solution hétérogène de 3,5 g (11 mmole) de 2-Bromo-4-
 5 trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle, 0,665g (0,6 mmole) de
 Tetrakis(triphénylphosphine)palladium, 2,39 g (17 mmole) de K_2CO_3 et 3,03 g (14 mmole)
 de 4-aminophénylboronate de pinacol dans 30 ml d'un mélange toluène/eau/éthanol (90/5/5).
 Concentre le milieu réactionnel, reprendre avec de l'AcOEt et laver à l'eau. Extraire la phase
 organique puis sécher sur sulfate de sodium et concentrer. Purifier le brut par chromatoflash
 10 (CH_2Cl_2 100%). On obtient 0,7 g d'une poudre jaune.

16.2/ Acide 2-(4-Amino-phényl)-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylique



Agiter pendant 16 heures à TA une solution de 0,7 g (2,2 mmole) de 2-(4-Amino-phényl)-4-
 15 trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle et de 2,21 ml (22 mmole) de soude 10N dans
 10 ml de méthanol. Reprendre le milieu réactionnel dans l'eau et acidifier avec de l'acide
 acétique. Filtrer le précipité formé, laver à l'eau, puis sécher. On obtient 0,41 g de poudre.

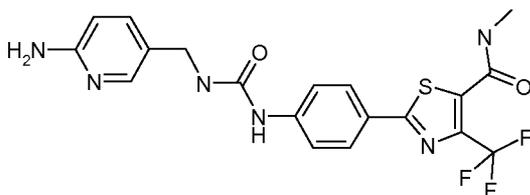
20 **16.3/ 2-(4-Amino-phényl)-N-méthyl-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxamide**



Agiter à TA pendant 2h une solution de 0,4 g (1,4 mmole) d'acide 2-(4-Amino-phényl)-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxylique, 0,27 g (2,1 mmole) de DiPEA, 0,65 g (1,5 mmole) de BOP et 2,08 ml (1,5 mmole) d'une solution à 2M de méthylamine dans le méthanol. Laver le

5 mélange réactionnel à l'eau, puis par une solution de Na₂CO₃ à 2%. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium et concentrer à sec. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 98/2). On obtient 0,25 g d'huile.

10 **16.4/ 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-méthyl-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxamide**



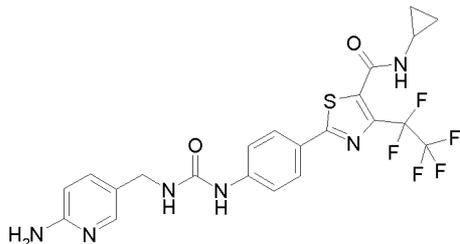
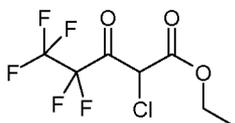
Agiter pendant 2 heures à TA : 0,25 g (0,8 mmole) de 2-(4-Amino-phényl)-N-méthyl-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxamide, 0,122 (1 mmole) de DMAP et 0,256 g (1 mmole) de carbonate de disuccinimide dans 20 ml de THF. Ajouter 0,123 g (1 mmole) d'Amino-2-

15 méthylamino-5-pyridine et agiter pendant 2 heures à TA. Reprendre le milieu réactionnel avec de l'eau, extraire avec de l'AcOEt. Laver la phase organique à l'eau, sécher sur sulfate de sodium et concentrer à sec. Purifier le brut réactionnel par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 80/20). On obtient 0,17 g de poudre blanche.

20

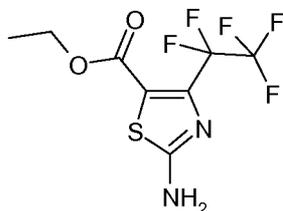
25

Exemple 17 : 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-cyclopropyl-4-

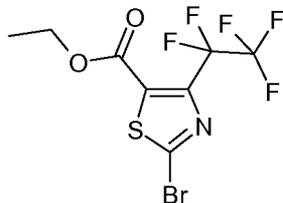
pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxamide (composé n° 44)**17.1/ 2-Chloro-4,4,5,5,5-pentafluoro-3-oxo-pentanoate d'éthyle**

5

Ajouter gouttes à gouttes à TA, 6,18 ml (70 mmol) de chlorure de sulfuryle sur une solution de 15 g (64 mmol) pentafluoropropionyle acétate d'éthyle préalablement solubilisé dans 150 ml de CH₂Cl₂. Agiter le mélange 2 heures à TA, puis laver par 50 ml d'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium et concentrer à sec. On obtient 16,1 g d'une huile qui sera
10 utilisé extemporanément dans l'étape suivante.

17.2/ 2-Amino-4-pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle

Chauffer au reflux 4 heures une solution de 16,5 g (61,5 mmole) de 2-Chloro-4,4,5,5,5-
15 pentafluoro-3-oxo-pentanoate d'éthyle et de 4,21 g (55,4 mmole) de thiourée dans 50 ml d'éthanol. Concentrer le mélange à sec. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 99/1). On obtient 4,2 g d'une poudre blanche.

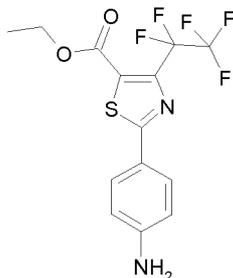
17.3/ 2-Bromo-4-pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle

20

Saturer par HBr gazeux à T <25°C une solution de 2 g (6,9 mmole) de 2-Amino-4-pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle dans 50 ml de CHCl₃. Ajouter goutte à goutte 1,38 ml (55 mmole) de brome à TA, puis 1,39 ml (10 mmole) de nitrite d'isoamyle. Agiter

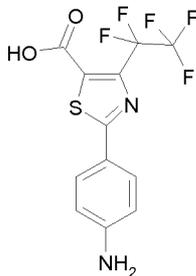
pendant 5 heures à TA. Concentrer le mélange à sec, puis purifier le brut par chromatoflash (heptane/CH₂Cl₂ 50/50). On obtient 2,3 g de 2-Bromo-4-pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle.

5 **17.4/ 2-(4-Amino-phényl)-4-pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle**



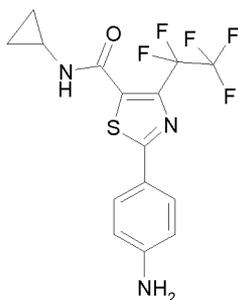
Chauder à reflux pendant 12 heures une solution hétérogène de 2,3 g (6,5 mmole) de 2-Bromo-4-pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle, 0,375 g (0,3 mmole) de tetrakis palladium, 1,347 g (10 mmole) de K₂CO₃, et 1,707 g (7,8 mmole) de 4-aminophénylboronate de pinacol dans 50 ml d'un mélange toluène/eau/éthanol (90/5/5). Concentrer le mélange à sec, puis reprendre dans l'AcOEt et laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium et concentrer à sec. Purifier le brut par chromatoflash CH₂Cl₂/MeOH (97/3). On obtient 1,1 g d'une huile jaune.

15 **17.5/ Acide 2-(4-Amino-phényl)-4-pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxylique**



Agités pendant 16 heures à TA une solution de 1,1 g (3 mmole) de 2-(4-Amino-phényl)-4-pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxylate d'éthyle et de 3 ml de soude 10N dans 10 ml d'éthanol. Reprendre le milieu avec de l'eau et acidifier par de l'acide acétique. Extraire la phase aqueuse avec de l'AcOEt, et laver la phase organiques obtenue à l'eau, sécher sur sulfate de sodium puis concentrer à sec. Cristalliser le produit dans l'isopropyl éther, puis filtrer et sécher. On obtient 0,75 g de poudre blanche.

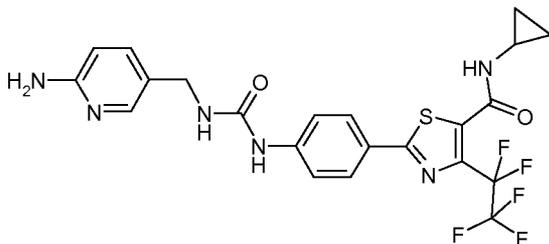
25 **17.6/ 2-(4-Amino-phényl)-N-cyclopropyl-4-pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxamide**



Agiter pendant 3 heures à TA une solution de 0,38 g (1,1 mmole) d'acide 2-(4-Amino-phényl)-4-pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxylique, 0,22 g (1,7 mmole) de DiPEA, 0,55 g (1,2 mmole) de BOP, et 0,077 g (1,3 mmole) de cyclopropylamine dans 20 ml de CH₂Cl₂. Laver le milieu réactionnel à l'eau puis par une solution de Na₂CO₃ à 2%. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium puis concentrer à sec. Le produit attendu cristallise dans l'isopropyl éther. Filtrer la poudre obtenue puis sécher. On obtient 0,37 g de poudre blanche.

17.7/ 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-cyclopropyl-4-pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxamide

10



Agiter pendant 2 heures à TA : 0,35 g (0,9 mmole) de 2-(4-Amino-phényl)-N-cyclopropyl-4-pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxamide, 0,136 g (1,1 mmole) de DMAP et 0,2851 g (1,1 mmole) de carbonate de disuccinimide solubilisés dans 30 ml de THF. Ajouter 0,137 g (1,1 mmole) d'Amino2-méthylamino-5-pyridine et agiter 2 heures supplémentaires à TA. Reprendre le milieu dans l'eau, et extraire la phase aqueuse avec de l'AcOEt. Laver la phase organique à l'eau, sécher sur sulfate de sodium et concentrer à sec. Purifier le brut par chromatoflash (CH₂Cl₂/MeOH 90/10). On obtient 0,114 g d'une poudre blanche.

20 **¹H RMN des composés du tableau 1**

Les déplacements δ chimiques sont donnés en ppm.

composé n° 1: ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (t, 3 H), 2.62 (d, 3 H), 3.22 (q, 2 H), 4.29 (d, 2 H), 6.74 (t, 1H), 7.06 (s, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 2 H), 7.38 - 7.56 (m, 4 H), 7.64 - 7.72 (m, 1 H), 8.42 (dd, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.80 (s, 1 H)

composé n° 2: ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.67 (s, 3 H), 4.29 (d, 2 H), 6.51 (s, 2 H), 6.74 (t, 1 H), 6.81 (s, 1H), 7.32 (dd, 1 H), 7.39 - 7.52 (m, 4 H), 7.68 (dt, 1 H), 8.42 (dd, 1 H), 8.50

(d, 1 H), 8.83 (s, 1 H)

composé n° 3: ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.13 (t, 3 H), 3.19 - 3.46 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 4.29 (d, 2 H), 6.73 (q, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 7.39 - 7.51 (m, 2 H), 7.52 - 7.62 (m, 2 H), 7.68 (d, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.84 (s, 1 H)

composé n° 4: ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.15 (br. s., 3 H), 3.53 (d, 2 H), 3.69 (br. s., 3 H), 4.30 (br. s., 2H), 6.62 - 7.11 (m, 2 H), 7.16 - 8.03 (m, 6 H), 8.29 - 8.62 (m, 2 H), 8.95 (dd, 0 H)

10

composé n° 6: ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.18 - 1.54 (m, 9 H), 2.22 - 2.42 (m, 6 H), 3.18 - 3.42 (m, 2 H), 4.28 (d, 2 H), 4.45 (q, 2 H), 6.71 (t, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 7.42 (d, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 7.68 (dt, 1 H), 8.31 - 8.46 (m, 2 H), 8.50 (d, 1 H), 8.69 (s, 1 H)

15 **composé n° 7:** ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.05 - 1.61 (m, 9 H), 2.26 - 2.44 (m, 6 H), 3.15 - 3.30 (m, 4 H), 4.09 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.21 - 7.40 (m, 3 H), 7.41 - 7.65 (m, 4 H), 7.86 (d, 1 H), 8.77 (s, 1 H)

20 **composé n° 8:** ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.16 (t, 3 H), 2.67 (d, 3 H), 3.21 - 3.32 (m, 2 H), 4.10 (d, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.52 (t, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.22 - 7.42 (m, 3 H), 7.43 - 7.62 (m, 4 H), 7.86 (d, 1 H), 8.70 (s, 1 H)

25 **composé n° 10:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.85 (t, 3 H), 1.32 - 1.70 (m, 6 H), 1.77 (sxt, 2 H), 2.76 (br. s, 4H), 3.32 (br. s., 2 H), 3.49 (br. s, 2 H), 4.10 (d, 2 H), 4.45 (t, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.51 (t, 1H), 7.11 (s, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.62 (d, 2 H), 7.86 (d, 1 H), 8.59 (s, 2 H)

30 **composé n° 11:** ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.27 - 0.53 (m, 4 H), 1.17 - 1.61 (m, 7 H), 2.28 - 2.47 (m, 6 H), 3.32 - 3.43 (m, 2 H), 4.10 (d, 2 H), 4.37 (d, 2 H), 5.80 (s, 2 H), 6.36 - 6.55 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.63 (d, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 8.43 (t, 1 H), 8.56 (s, 1 H)

35 **composé n° 12:** ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.06 - 1.75 (m, 9 H), 2.38 (br. s., 6 H), 3.31 - 3.46 (m, 2 H), 3.95 - 4.19 (m, 2 H), 4.21 - 4.43 (m, 2 H), 5.63 - 5.95 (m, 2 H), 6.29 - 6.62 (m, 2 H), 6.92 - 7.11 (m, 1 H), 7.37 (br. s., 6 H), 7.74 - 8.04 (m, 2 H), 8.46 (br. s., 1 H)

composé n° 13: ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.83 (t, 3 H), 1.77 (ddq, 2 H), 2.76 (d, 3 H), 4.10 (d, 2 H), 4.45 (t, 2 H), 5.83 (br. s., 2 H), 6.35 - 6.54 (m, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.62 (d, 2 H), 7.86 (d, 1 H), 8.46 (br. q, 1 H), 8.56 (s, 1 H)

composé n° 14: ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.83 (t, 3 H), 1.77 (sxt, 2 H), 2.67 (t, 2 H), 2.98 (d, 4 H), 3.07 (d, 4 H), 3.33 - 3.45 (m, 2 H), 4.10 (d, 2 H), 4.45 (t, 2 H), 5.80 (s, 2 H), 6.36 - 6.53 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.63 (d, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.44 (t, 1 H),
5 8.55 (s, 1 H)

composé n° 15: ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.41 (d, 12 H), 2.28 - 2.47 (m, 6 H), 3.32 - 3.40 (m, 2 H), 4.10 (d, 2 H), 5.44 (spt, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 6.36 - 6.54 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.63 (d, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 8.38 (t, 1 H), 8.55 (s, 1 H)
10

composé n°16 : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.82 (d, 6 H), 1.27 - 1.58 (m, 6 H), 2.02 - 2.21 (m, 1 H), 2.30 -2.47 (m, 6 H), 3.33 - 3.43 (m, 2 H), 4.10 (d, 2 H), 4.33 (d, 2 H), 5.80 (s, 2 H), 6.37 - 6.53 (m, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.63 (d, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 8.41 (t, 1 H), 8.56 (s, 1 H)
15

composé n°17 : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.24 - 1.56 (m, 6 H), 2.24 - 2.46 (m, 6 H), 3.31 - 3.39 (m, 2 H), 4.09 (d, 2 H), 5.82 (d, 4 H), 6.37 - 6.54 (m, 2 H), 6.92 (d, 1 H), 7.17 - 7.39 (m, 3 H), 7.46 (d, 2 H), 7.63 (d, 2 H), 7.74 (td, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 8.43 - 8.65 (m, 3 H)

composé n°18 : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.17 (t, 3 H), 2.62 (t, 2 H), 2.87 - 3.16 (m, 8 H), 3.24 - 3.34 (m, 4H), 4.15 (d, 2 H), 6.64 - 6.85 (m, 2 H), 6.89 - 7.19 (m, 3 H), 7.22 - 7.43 (m, 2 H), 7.44 - 7.63 (m, 4 H), 7.64 - 7.75 (m, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H)

composé n°19 : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.18 (t, 3 H), 2.57 - 2.76 (m, 2 H), 2.88 - 3.18 (m, 8 H), 3.28 (q, 2H), 3.44 - 3.61 (m, 2 H), 4.19 (d, 2 H), 6.86 - 7.03 (m, 2 H), 7.34 - 7.48 (m, 1 H), 7.56 (d, 2 H), 7.70 -7.97 (m, 7 H), 9.22 (s, 1 H)
25

composé n°20 : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.19 (t, 3 H), 1.28 - 1.94 (m, 6 H), 2.77 - 3.06 (m, 2 H), 3.19 (t, 2H), 3.39 - 3.69 (m, 6 H), 4.19 (d, 2 H), 6.94 (d, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.71 -7.99 (m, 6 H), 8.92 - 9.46 (m, 2 H)
30

composé n°21 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.31 - 1.57 (m, 6 H), 2.31 - 2.48 (m, 6 H), 3.33 - 3.43 (m, 2 H), 4.10 (d, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.51 (t, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.49 (d, 2 H), 7.75 (d, 2 H), 7.86 (d, 1 H), 8.29 (t, 1 H), 8.68 (s, 1 H)
35

composé n°22 : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.45 - 0.80 (m, 4 H), 1.41 (d, 6 H), 2.71 - 2.92 (m, 1 H), 4.10 (d, 2 H), 5.32 - 5.57 (m, 1 H), 5.80 (br. s., 2 H), 6.31 - 6.55 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.45 (d, 2H), 7.62 (d, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 8.37 - 8.49 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H)

composé n°23 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.42 (d, 6 H), 1.47 - 1.78 (m, 6 H), 1.82 -

1.96 (m, 2 H), 4.10 (d, 2 H), 4.14 - 4.25 (m, 1 H), 5.42 (spt, 1 H), 5.84 (s, 2 H), 6.39 - 6.49 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.35 (dd, 1H), 7.45 (d, 2 H), 7.63 (d, 2 H), 7.86 (d, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.55 (s, 1 H)

5 **composé n°24** : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 2.68 (t, 2 H), 2.98 (d, 4 H), 3.08 (d, 4 H), 3.33 - 3.42 (m, 2 H), 4.17 (d, 2 H), 6.73 (d, 1 H), 6.81 (t, 1 H), 6.87 - 7.09 (m, 3 H), 7.33 (t, 2 H), 7.66 (dd, 5 H), 7.82 - 7.93 (m, 3 H), 8.03 (t, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H)

composé n°25 : ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.47 - 0.61 (m, 2 H), 0.71 - 0.81 (m, 2 H),
10 2.87 - 2.97 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.30 - 3.35 (m, 2 H), 3.38 - 3.44 (m, 2 H), 4.12 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.43 (d, 1 H), 6.59 (t, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.56 (d, 2 H), 7.72 (t, 1 H), 7.81 (d, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 8.88 (s, 1 H)

composé n°26 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.91 (t, 3 H), 1.34 (d, 2 H), 1.42 (d, 6 H),
15 1.50 (d, 2 H), 3.23 (q, 2H), 4.10 (d, 2 H), 5.37 - 5.50 (m, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.44 - 6.51 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.63 (d, 2 H), 7.86 (d, 1 H), 8.40 - 8.47 (m, 1 H), 8.56 (s, 1 H)

composé n°27 : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.90 (t, 3 H), 1.23 - 1.56 (m, 8 H), 1.66
20 (quin, 2 H), 2.28 - 2.47(m, 6 H), 2.98 (t, 2 H), 3.24 - 3.40 (m, 2 H), 4.11 (d, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 6.56 (t, 1 H), 7.35(dd, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.81 (d, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 8.01 (t, 1 H), 8.83 (s, 1 H)

composé n°28 : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (t, 3 H), 1.18 - 1.43 (m, 2 H), 1.65 (t,
25 2 H), 2.99 (t, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.33 - 3.48 (m, 4 H), 4.11 (d, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.57 (t, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.81 (d, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.21 (t, 1 H), 8.83 (s, 1 H)

composé n°29 : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.41 (d, 6 H), 3.28 (s, 3 H), 3.34 - 3.51 (m,
30 4 H), 4.10 (d, 2 H), 5.37 - 5.58 (m, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 6.35 - 6.57 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.63 (d, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 8.51 (t, 1 H), 8.58 (s, 1 H)

composé n°30 : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.18 (t, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 3.35 (t, 2 H),
3.37 - 3.45 (m, 2 H), 3.46 - 3.59 (m, 2 H), 4.11 (d, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.60 (t, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.43 (t, 1 H), 7.55 (d, 2 H), 7.62 (t, 1 H), 7.79 (d, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 8.89 (s, 1 H)

35

composé n°31 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.51 - 0.59 (m, 2 H), 0.65 - 0.73 (m, 2 H),
0.90 (t, 3 H), 1.24 - 1.41 (m, 2 H), 1.65 (t, 2 H), 2.74 - 2.83 (m, 1 H), 2.97 (t, 2 H), 4.10 (d, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.58 (t, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 7.79 (d, 2 H), 7.86 (d, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.83 (s, 1 H)

composé n°33 : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.25 - 1.66 (m, 6 H), 2.28 - 2.47 (m, 6 H), 2.58 (s, 3 H), 3.26 - 3.40 (m, 2 H), 4.11 (d, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.58 (t, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.81(d, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.01 (t, 1 H), 8.85 (s, 1 H)

5 **composé n°34** : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 2.58 (s, 3 H), 2.75 (d, 3 H), 4.11 (d, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 6.42 (d, 1H), 6.58 (t, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.80 (d, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 8.03 - 8.15 (m, 1 H), 8.84 (s, 1 H)

10 **composé n°35** : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 2.57 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 3.34 - 3.54 (m, 4 H), 4.11 (d, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 6.43 (d, 1 H), 6.57 (t, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.81 (d, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.19 (t, 1 H), 8.83 (s, 1 H)

15 **composé n°36** : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.27 - 1.62 (m, 6 H), 2.26 - 2.48 (m, 6 H), 3.20 - 3.42 (m, 2 H), 4.12 (d, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 6.43 (d, 1 H), 6.62 (t, 1 H), 6.96 (t, 1 H), 7.27 - 7.42 (m, 3 H), 7.54 - 7.69 (m, 4 H), 7.86 (s, 3 H), 7.97 (t, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H)

20 **composé n°37** : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.43 - 0.54 (m, 2 H), 0.62 - 0.74 (m, 2 H), 1.24 (d, 6 H), 2.67 - 2.85 (m, 1 H), 3.46 - 3.65 (m, 1 H), 4.10 (d, 2 H), 5.80 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.49 (t, 1 H), 7.35 (dd, 1H), 7.48 - 7.63 (m, 4 H), 7.86 (d, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 8.64 (s, 2 H)

composé n°38 : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 2.75 (d, 3 H), 2.90 (s, 6 H), 4.10 (d, 2 H), 5.80 (s, 2 H), 6.42 (d, 1H), 6.51 (t, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.47 (d, 2 H), 7.73 - 7.91 (m, 4 H), 8.67 (s, 1 H)

25 **composé n°39** : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.42 - 0.57 (m, 2 H), 0.69 (d, 2 H), 2.74 - 2.94 (m, 1 H), 4.11 (d, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 6.43 (d, 1 H), 6.59 (t, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.49 - 7.69 (m, 4 H), 7.88 (d, 3 H), 8.04(br. s., 1 H), 8.55 - 8.67 (m, 1 H), 8.87 (s, 1 H)

30 **composé n°41** : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 2.78 (d, 3 H), 4.11 (d, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.61 (t, 1H), 7.35 (dd, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 7.86 (d, 3 H), 8.82 (q, 1 H), 8.93 (s, 1 H)

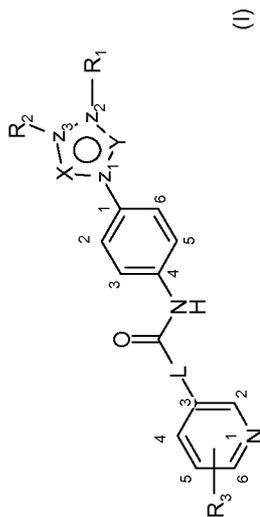
35 **composé n°42** : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.45 - 0.72 (m, 4 H), 1.37 (d, 6 H), 2.67 - 2.85 (m, 1 H), 4.09 (d, 2 H), 5.37 - 5.56 (m, 1 H), 5.79 (s, 2 H), 6.42 (d, 2 H), 6.98 (d, 1 H), 7.29 - 7.45 (m, 5 H), 7.50 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 8.42 (s, 1 H)

composé n°43 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.59 (d, 2 H), 0.67 - 0.77 (m, 2 H), 1.43 (d, 6 H), 2.76 - 2.89 (m, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 6.36 - 6.62 (m, 4 H), 7.08 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.68 - 7.79 (m, 4 H), 8.14 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 10.10 (s, 1 H)

composé n° 44 : ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.43 - 0.56 (m, 2 H), 0.65 - 0.78 (m, 2 H), 2.81 (td, 1 H), 4.11 (d, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.61 (t, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.85 (d, 3 H), 8.90 - 9.04 (m, 2 H)

- 5 composé n° 45 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.33 (d, 6 H), 4.11 (d, 2 H), 5.15 (ddd, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.63 (t, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.92 (d, 2 H), 8.96 (s, 1 H)

Tableau I



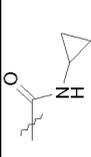
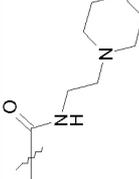
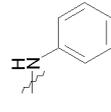
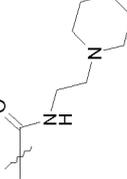
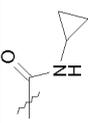
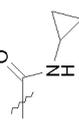
avec n' = 0

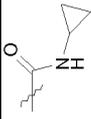
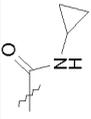
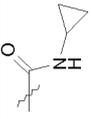
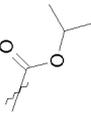
composé n°	R ₃	L*	X/Z ₁ /Y/Z ₂ /Z ₃	R ₁	R ₂	MS (MH ⁺)	LC (méthode)
1	H	-CH ₂ NH-	S/CH/CH/CH/CH	-NH(CH ₂ CH ₃)	-C(O)NHCH ₃	410	5,78 (TFA15)
2	H	-CH ₂ NH-	S/CH/CH/CH/CH	-NH ₂	-C(O)OCH ₃	383	5,87 (TFA15)
3	H	-CH ₂ NH-	S/CH/CH/CH/CH	-NH(CH ₂ CH ₃)	-C(O)OCH ₃	411	6,8 (TFA15)
4	H	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-NH(CH ₂ CH ₃)	-C(O)OCH ₃	413	6,84 (TFA15)
5	H	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-NH(CH ₂ CH ₃)	-C(O)NHCH ₃	411	6,94 (TFA15)
6	H	-CH ₂ NH-	CH/CH/N/N/CH	-CH ₂ CH ₃		476	4,69 (TFA15)
7	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/CH/CH/CH	-NH(CH ₂ CH ₃)		522	6,44 (TFA15)
8	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/CH/CH/CH	-NH(CH ₂ CH ₃)	-C(O)NHCH ₃	425	0,87 (TFA3)

composé n°	R ₃	L*	X/Z ₁ /Y/Z ₂ /Z ₃	R ₁	R ₂	MS (MH ⁺)	LC (méthode)
9	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/N/N/CH			533	0,84 (TFA3)
10	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/N/N/CH	-(CH ₂) ₂ CH ₃		505	0,74 (TFA3)
11	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/N/N/CH			517	6,13 (NEUTRE)
12	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/CH/N/CH	-CH ₂ CH ₃		490	0,74 (TFA3)
13	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/N/N/CH	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-C(O)NHCH ₃	408	0,8 (TFA3)
14	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/N/N/CH	-(CH ₂) ₂ CH ₃		555	0,72 (TFA3)

composé n°	R ₃	L*	X/Z ₁ /Y/Z ₂ /Z ₃	R ₁	R ₂	MS (MH ⁺)	LC (méthode)
15	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/N/CH	isopropyl		505	0,77 (TFA3)
16	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/N/CH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		519	6,37 (NEUTRE)
17	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/N/CH			554	0,6 (TFA3)
18	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/CH/CH/CH	-NHCH ₂ CH ₃		572	0,76 (TFA3)
19	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-NHCH ₂ CH ₃		573	0,72 (TFA3)
20	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-NHCH ₂ CH ₃		523	0,83 (TFA3)

composé n°	R ₃	L*	X/Z ₁ /Y/Z ₂ /Z ₃	R ₁	R ₂	MS (MH ⁺)	LC (méthode)
21	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	O/CH/CH/CH/C H	H		463	0,64 (TFA3)
22	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/N/N/CH	isopropyl		434	0,94 (TFA3)
23	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/N/N/CH	isopropyl		462	1,15 (TFA3)
24	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH			621	0,96 (TFA3)
25	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH		-C(O)NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	492	0,98 (TFA3)
26	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/N/N/CH	isopropyl	-C(O)NH(CH ₂) ₃ CH ₃	450	1,15 (TFA3)
27	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-(CH ₂) ₃ CH ₃		536	0,87 (TFA3)
28	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-C(O)NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	483	1,02 (TFA3)
29	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/N/N/CH	isopropyl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	452	0,89 (TFA3)
30	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-NH(CH ₂) ₃ CH ₃	-C(O)NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	470	0,96 (TFA3)

composé n°	R ₃	L*	X/Z ₁ /Y/Z ₂ /Z ₃	R ₁	R ₂	MS (MH ⁺)	LC (méthode)
31	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-(CH ₂) ₃ CH ₃		465	1,07 (TFA3)
32	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-C(O)NHCH ₃	439	0,98 (TFA3)
33	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-CH ₃		494	0,64 (TFA3)
34	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	397	0,69 (TFA3)
35	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	441	0,75 (TFA3)
36	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH			571	1 (TFA3)
37	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/N/CH/CH	isopropyl		434	0,91 (TFA3)
38	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	O/CH/CH/CH/C H	-N(CH ₃)CH ₃	-C(O)NHCH ₃	409	0,53 (TFA3)
39	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH			491	1,04 (TFA3)
40	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-CF ₃	-C(O)NHCH ₃	451	0,86 (TFA3)

composé n°	R ₃	L*	X/Z ₁ /Y/Z ₂ /Z ₃	R ₁	R ₂	MS (MH ⁺)	LC (méthode)
41	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	CH/CH/CH/N/CH	isopropyl		433	0,96 (TFA3)
42	6-NH ₂	-CH=CH-	CH/CH/N/N/CH	isopropyl		431	1,03 (TFA3)
43	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-CF ₂ CF ₃		527	1,12 (TFA3)
44	6-NH ₂	-CH ₂ NH-	S/CH/N/CH/CH	-CF ₃		480	1,38 (TFA3)

* pour L, NH lié au C=O ; ** n-Bu : n-butyle ; t-Bu : tert-butyle ; i-Pr : isopropyl

Les numéros des composés exemplifiés indiqués entre parenthèses renvoient à ceux donnés dans le tableau I ci-dessus, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

- 5 Les composés du **Tableau I** ont pour nom chimique (obtenus à partir du logiciel Autonom[®]) :
- 3-Ethylamino-N-méthyl-5-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiophène-2-carboxamide (composé n°1),
 - 3-Amino-5-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiophène-2-carboxylate de méthyle (composé n°2),
 - 10 ▪ 3-Ethylamino-5-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiophène-2-carboxylate de méthyle (composé n°3),
 - 4-Ethylamino-2-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiazole-5-carboxylate de méthyle (composé n°4),
 - 15 ▪ 4-Ethylamino-N-méthyl-2-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-thiazole-5-carboxamide (composé n°5),
 - 2-Ethyl-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-5-[4-(3-pyridin-3-ylméthyl-uréido)-phényl]-2H-pyrazole-3-carbox-amide (composé n°6),
 - 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-3-éthylamino-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-thiophène-2-carboxamide (composé n°7),
 - 20 ▪ 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-3-éthylamino-N-méthyl-thiophène-2-carboxamide (composé n°8),
 - 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-2-benzyl-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-2H-pyrazole-3-carboxamide (composé n°9),
 - 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-2-25 propyl-2H-pyrazole-3-carboxamide (composé n°10),
 - 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-2-cyclopropylméthyl-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-2H-pyrazole-3-carboxamide (composé n°11),
 - 4-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-1-éthyl-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide (composé n°12),
 - 30 ▪ 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-méthyl-2-propyl-2H-pyrazole-3-carboxamide (composé n°13),
 - 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-2-propyl-2H-pyrazole-3-carboxamide (composé n°14),
 - 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-2-isopropyl-N-(2-pipéridin-1-yl-

- éthyl)-2H-pyrazole-3-carboxamide (composé n°15),
- 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-2-isobutyl-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-2H-pyrazole-3-carboxamide (composé n°16),
 - 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-2-
- 5 pyridin-2-ylméthyl-2H-pyrazole-3-carboxamide (composé n°17),
- 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-3-éthylamino-thiophène-2-carboxamide (composé n°18),
 - 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-4-éthylamino-thiazole-5-carboxamide (composé n°19),
- 10 ▪ 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-éthylamino-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-thiazole-5-carboxamide (composé n°20),
- 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-furan-2-carboxamide (composé n°21),
 - 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-cyclopropyl-2-isopropyl-2H-
- 15 pyrazole-3-carboxamide (composé n°22),
- 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-cyclopentyl-2-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxamide (composé n°23),
 - 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-éthyl]-4-phénylamino-thiazole-5-carboxamide (composé n°24),
- 20 ▪ 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-cyclopropylamino-N-(2-méthoxy-éthyl)-thiazole-5-carboxamide (composé n°25),
- 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-butyl-2-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxamide (composé n°26),
 - 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-butyl-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-
- 25 thiazole-5-carboxamide (composé n°27),
- 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-butyl-N-(2-méthoxy-éthyl)-thiazole-5-carboxamide (composé n°28),
 - 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-2-isopropyl-N-(2-méthoxy-éthyl)-2H-pyrazole-3-carboxamide (composé n°29),
- 30 ▪ 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-éthylamino-N-(2-méthoxy-éthyl)-thiazole-5-carboxamide (composé n°30),
- 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-cyclopropyl-4-butyl-thiazole-5-carboxamide (composé n°31),
 - 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-butyl-N-méthyl-thiazole-5-

- carboxamide (composé n°32),
- 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-méthyl-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-thiazole-5-carboxamide (composé n°33),
 - 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-méthyl-N-méthyl-thiazole-5-
- 5 carboxamide (composé n°34),
- 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-(2-méthoxy-éthyl)-4-méthyl-thiazole-5-carboxamide (composé n°35),
 - 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-phénylamino-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-thiazole-5-carboxamide (composé n° 36),
- 10 ▪ 1-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-cyclopropyl-3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxamide (composé n°37),
- 5-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-3-diméthylamino-N-méthyl-furan-2-carboxamide (composé n°38),
 - 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-cyclopropyl-4-thiophèn-3-yl-
- 15 thiazole-5-carboxamide (composé n°39),
- 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-méthyl-4-trifluorométhyl-thiazole-5-carboxamide (composé n°41),
 - 4-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrrole-2-carboxamide (composé n°42),
- 20 ▪ 5-{4-[(E)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-acryloylamino]-phényl}-N-cyclopropyl-2-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxamide (composé n°43),
- 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-N-cyclopropyl-4-pentafluoroéthyl-thiazole-5-carboxamide (composé n°44),
 - 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-phényl}-4-trifluorométhyl-thiazole-5-
- 25 carboxylate d'isopropyle (composé 45).

Les composés décrits dans le Tableau I ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer l'activité anticancéreuse.

30 Test 1

Ils ont été testés *in vitro* sur la lignée tumorale **HCT116** (ATCC-CCL247). La prolifération et la viabilité cellulaire ont été déterminées dans un test utilisant le 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthoxyphényl)-2-(4-sulfophényl)-2H-tétrazolium (MTS) selon Fujishita T. et al. *Oncology* **2003**, 64(4), 399-406. Dans ce test, on mesure la capacité mitochondriale des

cellules vivantes à transformer le MTS en un composé coloré après 72 heures d'incubation du composé testé. La concentration en composé qui conduit à 50% de perte de prolifération et de viabilité cellulaire est notée CI_{50} .

- 5 Pour les composés du Tableau I, on trouve une $CI_{50} < 1000$ nM (1 μ M), de préférence une $CI_{50} < 500$ nM, de préférence une $CI_{50} < 100$ nM et de préférence une $CI_{50} < 10$ nM, voire une $CI_{50} < 1$ nM sur la lignée **HCT116**.

Les résultats pour des composés de formule (I) selon l'invention sont donnés dans le tableau II qui suit (les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau I

- 10 ci-dessus, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention):

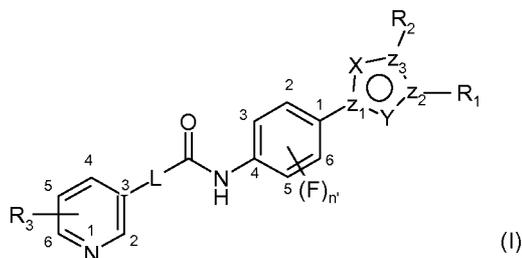
Tableau II

Composés	CI_{50} HCT116 (nM)
1	1,3
2	307
3	12,5
4	12,7
5	0,12
6	1,2
7	0,23
8	0,22
9	0,24
10	1,1
11	0,56
12	1,8
13	6,3
14	17,5
15	2,1
16	0,78
17	8,5
18	0,39
19	0,35

Composés	CI ₅₀ HCT116 (nM)
20	0,55
21	1,3
22	2,2
23	0,42
24	0,1
25	0,1
26	0,3
27	0,07
28	0,49
29	0,14
30	0,02
31	0,13
32	0,56
33	2,5
34	319
35	176
36	1
37	0,8
38	6,3
39	0,09
41	0,16
42	0,17
43	2,1
44	0,04
45	4,9

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



5 dans laquelle :

- **X** et **Y** représentent, indépendamment l'un de l'autre un atome d'azote, de soufre ou d'oxygène ou un radical $-CH-$;
- **Z₁**, **Z₂** et **Z₃** représentent, indépendamment l'un de l'autre un atome d'azote ou un radical $-CH-$;
- 10 • **R₁** représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, -CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂-(C₃-C₆)cycloalkyle, un aryle, un $-CH_2$ -aryle, un (C₅-C₇)hétéroaryle, un $-CH_2$ -(C₅-C₇)hétéroaryle ou $-NR'_aR'_b$;
- **R'_a** et **R'_b** représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle, phényle ou (C₃-C₆)cycloalkyle ;
- 15 • **n'** est 0 ou un entier valant 1 ou 2, représentant le nombre d'atome(s) de fluor attaché(s) au noyau phényle central ;
- **L** représente un groupe $-CH=CH-$ ou $-(CH_2)_nNH-$ dans lequel le groupe NH est rattaché au C=O et n est un entier valant 0, 1 ou 2 ;
- **R₂** représente :
 - 20 - un groupe $-C(O)OR_c$, ou
 - un groupe $-C(O)NHR_c$;
- **R_c** représente :
 - un groupe (C₃-C₆)cycloalkyle, ou
 - un groupe (C₁-C₆)alkyle, éventuellement substitué par :
 - 25 ○ un ou plusieurs groupes hydroxy ou (C₁-C₄)alcoxy, ou
 - un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel **R_a** et **R_b** représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe (C₄-C₆)hétérocycloalkyle comprenant éventuellement dans le cycle le groupe $-S(O)_q$ avec q= 0, 1 ou 2 ou le
 - 30 groupe $-NH-$ ou $-N(C_1-C_4)$ alkyle, et

étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituant(s), identiques ou différents les uns des autres lorsqu'il y en a plusieurs, choisi(s) parmi un groupe - OH ; (C₁-C₄)alcoxy ou (C₁-C₄)alkyle ; et

- **R₃** représente au moins un substituant du noyau pyridine choisi parmi un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou -NR_dR_e dans lequel R_d et R_e représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide ou sous forme d'un hydrate ou d'un solvat.
- 10 **2.** Composé selon la revendication 1 dans lequel **R₁** représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, -CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂-(C₃-C₆)cycloalkyle, un groupe -CH₂-aryle, (C₅-C₇)hétéroaryle, -CH₂-(C₅-C₇)hétéroaryle ou un groupe -NR'_aR'_b avec R'_a et R'_b représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle, phényle ou (C₃-C₆)cycloalkyle ;
- 15 sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide ou sous forme d'un hydrate ou d'un solvat.
- 3.** Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 dans lequel **R₂** représente
- un groupe -C(O)OR_c, ou
 - un groupe -C(O)NHR_c ; et
- 20 • **R_c** représente :
- un cyclopropyle ou un cyclopentyle, ou
 - un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par :
 - un ou plusieurs groupes (C₁-C₄)alcoxy, ou
 - un groupe -NR_aR_b dans lequel R_a et R_b représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment ensemble
- 25 avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe (C₄-C₆)hétérocycloalkyle, comprenant éventuellement dans le cycle le groupe -S(O)_q avec q= 0, 1 ou 2 ;
- sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide ou sous forme d'un hydrate ou d'un solvat.
- 30 **4.** Composé selon l'une des revendications précédentes dans lequel **R₃** est en position 5 et/ou 6 sur le noyau pyridine ;
- sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide ou sous forme d'un hydrate ou d'un solvat.
- 5.** Composé selon l'une des revendications précédentes dans lequel le nombre de
- 35 substituants **R₃** est égal à 1 et/ou **R₃** est en position 5 ou 6 sur le noyau pyridine ;

sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide ou sous forme d'un hydrate ou d'un solvat.

6. Composé selon l'une des revendications 1 à 6 dans lequel R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupe $-NH_2$;

5 sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide ou sous forme d'un hydrate ou d'un solvat.

7. Composé selon l'une des revendications précédentes dans lequel n est égal à 1 ou L représente le groupe $-CH=CH-$ sous forme E ou Z ;

sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide ou sous forme d'un hydrate ou d'un

10 solvat.

8. Composé selon l'une des revendications précédentes dans lequel laquelle le cycle aromatique à 5 chaînons contenant X, Z_1 , Y, Z_2 et Z_3 est de préférence un cycle du type : thiényl, thiazolyle, pyrazolyle, pyrrolyle, furanyle ;

sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide ou sous forme d'un hydrate ou d'un

15 solvat.

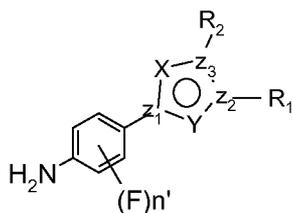
9. Composé selon l'une des revendications précédentes dans lequel n' vaut 0 ;

sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide ou sous forme d'un hydrate ou d'un solvat.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans lequel R_c représente un groupe (C_1-C_6) alkyle, éventuellement substitué par un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe pipéridinyle, comprenant éventuellement dans le cycle le groupe $-S(O)_q$ avec $q=2$;

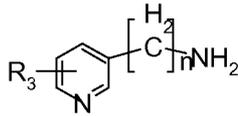
sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide ou sous forme d'un hydrate ou d'un solvat.

25 11. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 consistant à faire réagir un composé P_1 de formule qui suit :



P_1

Avec un composé de formule P_2 qui suit :



P₂

en présence d'un agent permettant d'introduire le motif "C=O" tel que le phosgène, le triphosgène ou le carbonate de N,N'-disuccinimidyle, de préférence en présence d'une base telle que la triéthylamine et à une température comprise entre -5°C et la

5 température ambiante.

12. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé selon l'une des revendications 1 à 10.

13. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon l'un des revendications 1 à 10 ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement

10 acceptable.

14. Composé selon l'une des revendications 1 à 10 pour son utilisation dans le traitement ou la prévention d'un cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2011/054143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D401/12	C07D405/12
	A61K31/4427	A61P35/00
	C07D409/12	C07D417/12
		C07D417/14
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WATTERSON S H ET AL: "novel amide-based inhibitors of INOSINE 5'-MONOPHOSPHATE DEHYDROGENASE", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 12, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 2879-2882, XP002257181, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/S0960-894X(02)00601-7 pages 2879-1; table 2	1-14
Y	US 2002/016461 A1 (ALBERS MARKUS [DE] ET AL ALBERS MARKUS [DE] ET AL) 7 February 2002 (2002-02-07) page 238, paragraph 0306 - page 246; claims	1-14
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
11 November 2011	17/11/2011	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Gavriliu, Daniela	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2011/054143

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2008/132503 A1 (MORADEI OSCAR [CA] ET AL) 5 June 2008 (2008-06-05) page 205 - page 215; claims; examples 2a, 17a	1-14
A	----- US 2005/267119 A1 (CHAO HANNGUANG J [US] ET AL CHAO HANNGUANG J [US] ET AL) 1 December 2005 (2005-12-01) page 87, paragraph 0887 - page 89, paragraph 0916; claims -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/IB2011/054143

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002016461	A1	07-02-2002	NONE
US 2008132503	A1	05-06-2008	AU 2007234843 A1 18-10-2007
			CA 2648804 A1 18-10-2007
			EP 2007720 A1 31-12-2008
			JP 2009536615 A 15-10-2009
			KR 20090038841 A 21-04-2009
			TW 200815391 A 01-04-2008
			US 2008132503 A1 05-06-2008
			WO 2007118137 A1 18-10-2007
US 2005267119	A1	01-12-2005	AT 460402 T 15-03-2010
			AU 2005245389 A1 01-12-2005
			EP 1751113 A1 14-02-2007
			ES 2340179 T3 31-05-2010
			JP 2008500284 A 10-01-2008
			US 2005267119 A1 01-12-2005
			US 2008280905 A1 13-11-2008
			WO 2005113511 A1 01-12-2005

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/IB2011/054143

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D401/12 C07D405/12 C07D409/12 C07D417/12 C07D417/14 A61K31/4427 A61P35/00 ADD. Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WATTERSON S H ET AL: "novel amide-based inhibitors of INOSINE 5'-MONOPHOSPHATE DEHYDROGENASE", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 12, 1 janvier 2002 (2002-01-01), pages 2879-2882, XP002257181, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/S0960-894X(02)00601-7 pages 2879-1; tableau 2 -----	1-14
Y	US 2002/016461 A1 (ALBERS MARKUS [DE] ET AL ALBERS MARKUS [DE] ET AL) 7 février 2002 (2002-02-07) page 238, alinéa 0306 - page 246; revendications ----- -/--	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
11 novembre 2011	17/11/2011	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gavriliu, Daniela	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/IB2011/054143

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 2008/132503 A1 (MORADEI OSCAR [CA] ET AL) 5 juin 2008 (2008-06-05) page 205 - page 215; revendications; exemples 2a, 17a	1-14
A	----- US 2005/267119 A1 (CHAO HANNGUANG J [US] ET AL CHAO HANNGUANG J [US] ET AL) 1 décembre 2005 (2005-12-01) page 87, alinéa 0887 - page 89, alinéa 0916; revendications -----	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/IB2011/054143

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2002016461	A1	07-02-2002	AUCUN	

US 2008132503	A1	05-06-2008	AU 2007234843 A1	18-10-2007
			CA 2648804 A1	18-10-2007
			EP 2007720 A1	31-12-2008
			JP 2009536615 A	15-10-2009
			KR 20090038841 A	21-04-2009
			TW 200815391 A	01-04-2008
			US 2008132503 A1	05-06-2008
			WO 2007118137 A1	18-10-2007

US 2005267119	A1	01-12-2005	AT 460402 T	15-03-2010
			AU 2005245389 A1	01-12-2005
			EP 1751113 A1	14-02-2007
			ES 2340179 T3	31-05-2010
			JP 2008500284 A	10-01-2008
			US 2005267119 A1	01-12-2005
			US 2008280905 A1	13-11-2008
			WO 2005113511 A1	01-12-2005
