

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 décembre 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/106431 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 237/04

(74) Mandataire : **ROUSSEAU, Pierrick**; Aventis Pharma
S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron,
F-92165 Antony Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR03/01770

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 12 juin 2003 (12.06.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

02/07346 14 juin 2002 (14.06.2002) FR

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

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **AVEN-
TIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **BHAT-
NAGAR, Neerja** [IN/FR]; 2, rue de la Remise des
Gatines, F-91600 Savigny sur Orge (FR). **BROTO, Pierre**
[FR/FR]; 15, avenue de Verdun, F-93230 Romainville
(FR). **GOURVEST, Jean-François** [FR/FR]; 12, rue de
la Biberonne, F-77410 Claye Souilly (FR). **MAUGER,
Jacques** [FR/FR]; 6, rue Roubo, F-75011 Paris (FR).

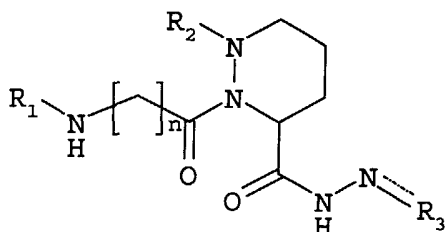
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

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

(54) Title: NOVEL HEXAHYDRO-PYRIDAZINE-3-CARBOCYCLIC ACID HYDRAZIDE OR HYDRAZONE DERIVATIVES, COMBINATORIAL LIBRARIES CONTAINING SAME, USE THEREOF AS MEDICINES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME AND METHODS FOR PREPARING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES HYDRAZIDE OU HYDRAZONE DE L'ACIDE HEXAHYDRO-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIQUE, CHIMIOTHEQUES LES CONTENANT, LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEURS PROCEDES DE PREPARATION



(I)

(57) Abstract: The invention concerns a compound of general formula (I). The invention also concerns combinatorial libraries containing same, use thereof as medicines, pharmaceutical compositions and methods for preparing same.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet un composé de formule générale (I). L'invention a aussi pour objet les chimiothèques les contenant, leur utilisation comme médicaments, compositions pharmaceutiques et leurs procédés de préparation.

WO 03/106431 A2

NOUVEAUX DERIVES HYDRAZIDE OU HYDRAZONE DE L'ACIDE
HEXAHYDRO-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIQUE, CHIMIOTHEQUES LES
CONTENANT, LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS,
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEURS
PROCEDES DE PREPARATION

5

10 L'invention concerne de nouveaux dérivés hydrazide
ou hydrazone de l'acide hexahydro-pyridazine-3-
carboxylique, les chimiothèques (ou librairies) les
contenants, leur préparation, leur utilisation comme
médicaments, notamment comme inhibiteurs de la cathépsine
15 K., ainsi que les compositions pharmaceutiques les
renfermant.

Les enzymes métaboliques telles que des protéases ou
des kinases sont des enzymes largement distribuées dans
le règne animal. A titre d'exemples non exhaustifs, on
20 peut citer comme références bibliographiques pour les
protéases, les documents : « Methods in Enzymology
XLII (1975) » et « Journal of Medicinal Chemistry » vol.
43 n° 3 (D. Leung, G. Abbenante et D.P. Fairlie) et pour
les kinases, le document : « Methods in Enzymology », Vol
25 80(1981) (Academic Press Inc.).

Parmi les protéases capables de catalyser
sélectivement l'hydrolyse des liaisons polypeptidiques, on
peut citer les quatre principales classes : protéase
aspartique, sérine, cystéine et métallo-protéase.

30 Comme protéase aspartique on peut citer notamment la
HIV-1 protéase, la rénine, les plasmepsines, la
cathépsine D.

Comme sérine protéase on peut citer notamment la thrombine, le facteur Xa, l'élastase, la tryptase, les "complement de convertases", la protéase NS3 l'hépatite C.

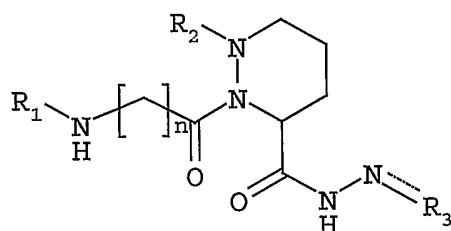
5 Parmi les cystéine-protéases, il existe trois groupes structurellement distincts, le groupe papaine et les cathepsines, le groupe ICE (les caspases) et le groupe picorna-viral (semblable aux sérine-protéases dans lesquelles la sérine est remplacée par une cystéine).

10 Ainsi, on peut citer notamment la cathépsine K, la cathépsine B, la cathépsine L, la cathépsine S, les caspases, le rhinovirus 3C protéase et les papaines et calpaines.

15 Comme métalloprotéase, on peut citer notamment l'enzyme de conversion de l'Angiotensine, l'Endopeptidase neutre et le mélange des deux, la matrix métalloprotéase ainsi que la Tumor-necrosis Factor- α -Converting Enzyme.

20 Ces enzymes kinases ou protéases sont impliquées dans des processus de catabolisation et de communication inter et intracellulaire : elles jouent un rôle important dans un grand nombre de maladies de domaines différents tels que notamment le domaine cardiovasculaire, l'oncologie, le système nerveux central, l'inflammation, l'ostéoporose et également les maladies infectieuses, 25 parasitaires, fongiques ou virales. C'est pourquoi ces protéines sont des cibles de grand intérêt pour la recherche pharmaceutique.

La présente invention a ainsi pour objet un composé de formule générale (I) :



(I)

dans laquelle:

5 n est un entier de 0 à 6 inclusivement;

R₁ représente un groupe choisi parmi:

C(O) - (CH₂)_m - R

C(O) - NH - (CH₂)_m - R ou C(S) - NH - (CH₂)_m - R

10 SO₂ - (CH₂)_m - R

dans lesquels

m est un entier de 0 à 6 inclusivement ; une double liaison pouvant éventuellement être présente lorsque n est supérieur à 2;

15 R est l'un des groupements:

hydrogène lorsque m est différent de 0;

hydroxy ou thiol;

cyano;

20 alkoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou aryloxy ou aralkoxy;

cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone;

25 groupement hétérocyle monocyclique ou bicyclique saturé ou insaturé;

le noyau du radical hétérocyle étant éventuellement substitué par un à trois substituents choisis parmi: OH, SH, NH₂, NO₂, cyano, carboxy, carbamoyle, halogène, trifluorométhyle, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, acyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, aryle ou aralkyle, un hétérocyle monocyclique ou bicyclique saturé ou insaturé, ces radicaux alkyles ou aryles ou aralkyles ou hétérocyles étant eux-même éventuellement substitué par un à trois substituents choisis parmi: OH, SH, NH₂, NO₂, cyano, carboxy, carbamoyle, halogène, trifluorométhyle, un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un à trois substituents choisis parmi: OH, SH, NH₂, NO₂, cyano, carboxy, carbamoyle, halogène, trifluorométhyle, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy linéaire ou ramifié

renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, acyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, hétérocycle monocyclique ou bicyclique saturé ou insaturé,

ces radicaux alkyles ou hétérocycles étant eux-même éventuellement substitué par un à trois substituents choisis parmi: OH, SH, NH₂, NO₂, cyano, carboxy, carbamoyle, halogène, trifluorométhyle;

un groupement NR₄R₅, R₄ étant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone R₅ étant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupement aryle ;

R₂ identique ou différent a la même signification que R₁, ou peut représenter l'hydrogène;

le groupe latéral:

25



représente N-R₃ ou N=R₃, dans lequel

R₃ identique ou différent a la même signification que R₁, lorsque ce groupe latéral représente N-R₃ ; et

30

R_3 identique ou différent a la même signification que R, lorsque ce groupe latéral représente $N=R_3$;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes
5 les formes isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères ;

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques de ces produits.

10

Selon un mode de réalisation, n vaut 2.

Selon un mode de réalisation, R_2 représente l'hydrogène.

Selon un mode de réalisation, le groupe latéral

15



représente $N-R_3$.

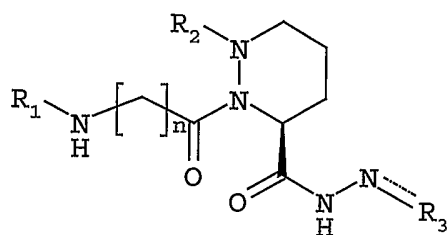
Selon un mode de réalisation, le groupe latéral



20

représente $N=R_3$.

Selon un mode de réalisation, le composé présente la stéréochimie suivante:



Les produits de la présente invention tels que définis ci-dessus et ci-après possèdent des propriétés
 5 inhibitrices d'enzymes métaboliques telles que définies ci-dessus notamment de kinases ou de protéases comme notamment les cystéine protéases ou sérine protéases.

Les produits de la présente invention peuvent ainsi notamment être utiles dans la prévention ou le traitement
 10 de maladies dans lesquelles de telles enzymes métaboliques sont impliquées comme certaines maladies cardiovasculaires, maladies du système nerveux central, maladies inflammatoires, maladies de l'os telles que par exemple l'ostéoporose, maladies infectieuses nécessitant
 15 notamment pour leur thérapie des anti-infectieux ou encore certains cancers.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

-le groupe bivalent représenté par $-(CH_2)_n-$ peut
 20 être linéaire ou ramifié.

-le terme aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone désigne un radical insaturé, comportant un ou deux cycles fusionnés, éventuellement interrompu par un à trois hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et
 25 soufre. On peut citer: phényle, naphthyle.

-le terme aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone désigne un radical aryle tel que ci-dessus, lié

par un radical alkyle linéaire ou ramifié, ce radical alkyl ayant de 1 à 5 atomes de carbone. On peut citer notamment le benzyle.

-les termes alkoxy, ayloxy et aralkyloxy indique la
5 présence d'un oxygène terminal sur le groupe alkyle, aryle ou aralkyle.

-le terme radical hétérocyclique monocyclique désigne un radical saturé ou insaturé constitué de 5 ou 6 chaînons tel que l'un ou plusieurs des chaînons
10 représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote : un tel radical hétérocyclique désigne ainsi un radical carbocyclique interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre étant entendu que les radicaux hétérocycliques peuvent
15 renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents. On
20 peut citer notamment le radical dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, morpholinyle, pipérazinyle, pipérazinyle substitué par un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone, pipéridyle, thiényl tel que 2-thiényl et 3-
25 thiényl, furyl tel que 2- furyl, pyrimidinyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle pyrimidyle, pyrrolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle libre ou salifié thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle,
30 oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle. On peut citer tout particulièrement les radicaux morpholinyle, thiényl tel que 2-thiényl et 3-thiényl, furyl tel que 2-furyl ,

tétrahydrofuryle, thiényle, tétrahydrothiényle, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyridyle et pyrrolidinyle.

-le terme radical hétérocyclique bicyclique désigne un radical saturé ou insaturé constitué de 8 à 12
5 chaînons tel que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote et notamment des groupes hétérocycliques condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, par exemple benzothiényle tel que 3-
10 benzothiényle, benzothiazolyle, quinolyle, tétralone, benzofuryle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle ou purinyle.

Les composés de formule (1) peuvent être salifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier
15 parmi lesquels on peut citer, par exemple :

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

-Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (1) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique,
30 bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique,

tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides
5 alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

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

25

Chimiothèques de composés selon l'invention

La présente invention a ainsi également pour objet des chimiothèques (ou librairies). Ces chimiothèques sont notamment sous forme de matrices de rang variable, le
30 rang étant d'au moins 2, au moins 2 rangs contenant au moins 2 composés, chaque composé étant individualisé.

Il est entendu que ces matrices peuvent être rendues disponibles sous une forme qui n'est pas nécessairement du même rang; ainsi il est possible d'obtenir une matrice de rang 3 sous la forme de plaques avec des éprouvettes, 5 les plaques étant d'ordre 2. Il est aussi entendu que les matrices, par exemple de rang 3, lorsqu'elles sont disponibles sous une forme d'ordre 3 ou inférieur, ne sont pas nécessairement ordonnées.

L'invention couvre aussi les chimiothèques sous 10 forme d'ensembles comprenant une pluralité de composés selon l'invention, chaque composé étant individualisé. Cet ensemble de composés comprend notamment des plaques avec des puits comprenant chacun un composé selon l'invention. Ces ensembles comprennent au moins 4 15 composés individualisés selon l'invention.

Les chimiothèques selon l'invention sont notamment discrètes.

Les chimiothèques comprennent en général un grand nombre de composés, typiquement de l'ordre de la centaine 20 ou du millier.

Ces chimiothèques sont utilisées comme outil de recherche aux fins de criblage de médicaments. Les composés formant la chimiothèque montrent les propriétés pharmacologiques mentionnées ci-dessous.

25

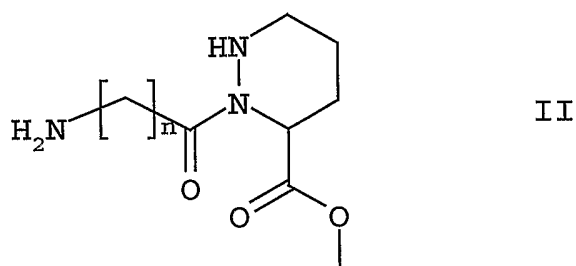
Procédé selon l'invention

Dans le procédé selon l'invention, les composés sont préparés sous forme de chimiothèques, comme indiqué ci-dessus. Il est aussi possible de les préparer de façon 30 classique par mise en œuvre du procédé, composé par composé.

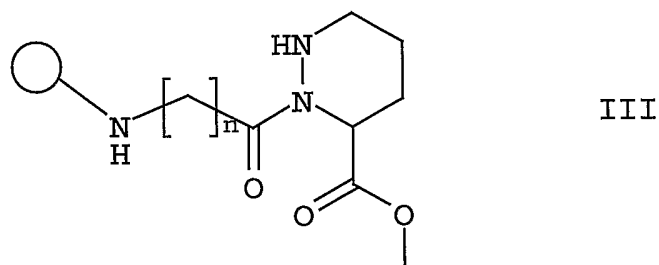
Le procédé selon l'invention comprend ainsi les étapes suivantes:

(i) couplage sur un support immobilisé du composé de formule (II):

5



dans laquelle n a la valeur indiquée ci-dessus, en un réactif immobilisé de formule (III):

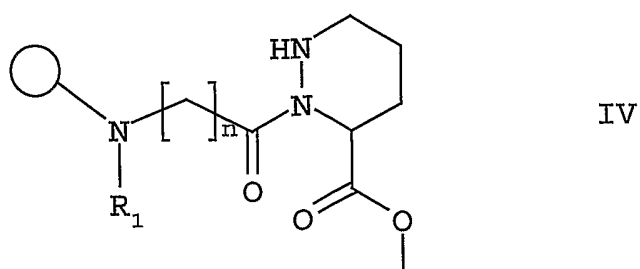


10

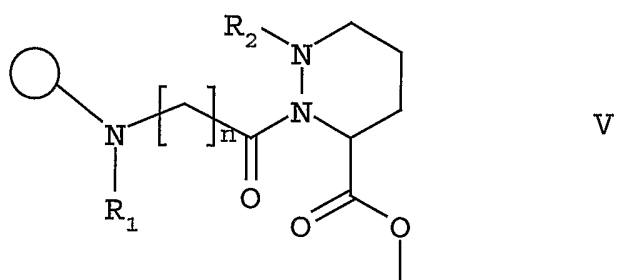
dans laquelle le cercle désigne le support;

(ii) réaction du composé de formule III avec un composé de formule R_1' , R_1' étant un précurseur du groupe R_1 , ce précurseur ayant la signification correspondante à celle de R_1 telle qu'indiquée ci-dessus en un composé de formule (IV):

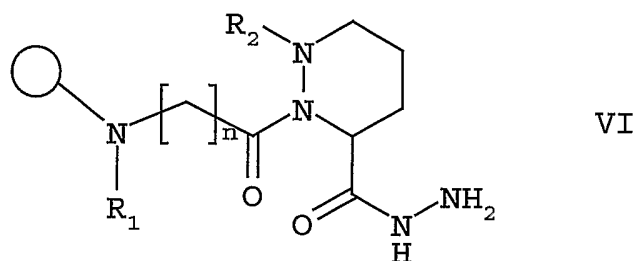
15



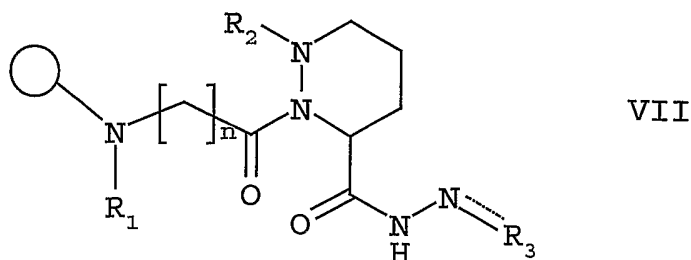
(iii) éventuellement réaction du composé de formule IV avec un composé de formule R_2' , R_2' étant un précurseur du groupe R_2 , ce précurseur ayant la
 5 signification correspondante à celle de R_2 telle qu'indiquée ci-dessus en un composé de formule (V):



(iv) hydrazynolyse du composé de formule IV ou V
 10 en le composé de formule (VI):



(v) réaction du composé de formule VI avec un composé de formule R_3' , R_3' étant un précurseur du groupe R_3 , ce précurseur ayant la signification correspondante à celle de R_3 telle qu'indiquée ci-dessus en un composé de
 15 formule (VII):



(vi) clivage du composé de formule VII en le composé de formule I recherché.

5 Dans ce qui précède, les réactifs utilisés R_1' , R_2' et R_3' sont des précurseurs. Ils réagissent avec les fonctions amino (secondaire ou primaire) pour conduire aux groupes recherchés. Notamment, les précurseurs R_1' et R_2' sont choisis parmi les acides, les anhydrides, les
10 chlorures (d'acide, de sulfonyle ou de carbamoyle), les chloroformiates, les isocyanates et thioisocyanates. Il en est de même pour le précurseur R_3' de R_3 lorsque la liaison $N-R_3$ est simple. Lorsque la liaison $N=R_3$ est double; le précurseur est un aldéhyde.

15 Ces réactions (ii), (iii) et (v) sont mises en œuvre dans des conditions classiques, en relation avec les réactions considérées, connues de l'homme du métier. Par exemple ces réactions sont classiquement mise en œuvre dans un solvant dipolaire aprotique en présence d'une
20 base. Lorsque la liaison $N=R_3$ est double, l'aldéhyde est mise en réaction avec les hydrazides par exemple dans un mélange THF/orthoformate de méthyle.

La réaction de couplage est mise en œuvre classiquement sur un support du type résine, par exemple
25 par amination réductrice (typiquement réaction de l'amine primaire sur un aldéhyde présent sur la résine de base; la réaction est effectuée par addition d'une suspension du produit II dans un mélange dichlorométhane/DMF à la résine suivi par addition de borohydrure de sodium
30 triacétate). La résine est une résine du type 4-formyl-3,5-diméthoxyphénoxy (PL-FDMP, Polymer Laboratories StratoSpheres).

La réaction d'hydrazynolyse est mise en œuvre de façon classique par addition d'hydrazine.

La réaction de clivage est mise en œuvre de façon classique par action de l'acide trifluoroacétique dans le
5 dichlorométhane (50/50).

Le procédé selon l'invention peut en outre comprendre une ou plusieurs des réactions optionnelles suivantes, dans un ordre approprié, pour obtenir le
10 composé recherché :

- protection des fonctions réactives,
- déprotection des fonctions réactives,
- estérification,
- saponification,
- 15 - amidification,
- acylation,
- sulfonylation;
- alkylation;
- introduction d'une double liaison;
- 20 - réduction d'acides carboxyliques;
- salification;
- échange d'ions;
- dédoublement ou séparation de diastéréoisomères.

25 Les étapes optionnelles sont d'une manière générale des réactions classiques, bien connues de l'homme du métier.

Ainsi, les fonctions réactives qu'il convient, le cas échéant, de protéger sont généralement les fonctions
30 acides carboxyliques, amines, amides et hydroxy.

La protection de la fonction acide est notamment effectuée sous forme d'esters d'alkyle, d'esters allyliques, de benzyle, benzhydryle ou p-nitrobenzyle.

La déprotection est effectuée par saponification, hydrolyse acide, hydrogénolyse, ou encore clivage à l'aide de complexes solubles du Palladium O.

La protection des amines et amides est notamment effectuée sous forme de dérivés benzylés, sous forme de carbamates, notamment d'allyle, benzyle, phényle ou tertbutyle, ou encore sous forme de dérivés silylés tels que les dérivés tertbutyle diméthyl, triméthyl, triphényl ou encore diphényl tertbutyl-silyle.

La déprotection est effectuée, selon la nature du groupement protecteur, par le sodium ou le lithium dans l'ammoniac liquide, par hydrogénolyse ou à l'aide de complexes solubles du Palladium O, par action d'un acide, ou par action du fluorure de tétrabutylammonium.

La protection des alcools est effectuée de manière classique, sous forme d'éthers, d'esters ou de carbonates. Les éthers peuvent être des éthers d'alkyle ou d'alkoxyalkyle, de préférence des éthers de méthyle ou de méthoxyéthoxyméthyle, des éthers d'aryle ou de préférence d'aralkyle, par exemple de benzyle, ou des éthers silylés, par exemple les dérivés silylés cités plus haut. Les esters peuvent être n'importe quel ester clivable connu de l'homme du métier et de préférence l'acétate, le propionate ou le benzoate ou p-nitrobenzoate. Les carbonates peuvent être par exemple des carbonates de méthyle, tertbutyle, allyle, benzyle ou p-nitrobenzyle.

La déprotection est effectuée par les moyens connus de l'homme du métier, notamment la saponification,

l'hydrogénolyse, le clivage par des complexes solubles du Palladium O, l'hydrolyse en milieu acide ou encore, pour les dérivés silylés, le traitement par le fluorure de tétrabutylammonium.

5 La réaction d'amidification est effectuée au départ de l'acide carboxylique à l'aide d'un agent d'activation tel qu'un chloroformiate d'alkyle ou l'EDCI, par action de l'ammoniaque ou d'une amine appropriée ou de leurs sels d'acides.

10 Le cas échéant, les réactions d'acylation et de sulfonylation sont effectuées sur les hydroxyurées par action respectivement d'un halogénure ou anhydride d'acide carboxylique approprié ou d'un halogénure d'acide sulfonique approprié.

15 La réaction d'alkylation est effectuée par action sur les dérivés hydroxylés d'un halogénure d'alkyle ou d'alkyle substitué, notamment par un radical carboxy libre ou estérifié.

20 Le cas échéant, l'introduction finale éventuelle d'une double liaison, est effectuée par action d'un dérivé halogéné du sélénium puis oxydation, selon des méthodes connues de l'homme du métier.

25 Le cas échéant, la réduction d'acides en alcools peut être effectuée par action d'un borane ou via un anhydride mixte intermédiaire, par action d'un borohydrure alcalin. L'anhydride mixte est préparé par exemple à l'aide d'un chloroformiate d'alkyle.

30 La salification par les acides est le cas échéant réalisée par addition d'un acide en phase soluble au composé. La salification par les bases peut concerner soit les composés comportant une fonction acide, notamment carboxy, soit ceux comportant une fonction

sulfooxy ou ceux comportant un hétérocycle à caractère acide. Dans le premier cas, on opère par addition d'une base appropriée telle que celles citées précédemment. Dans le second cas, on obtient directement le sel de pyridinium lors de l'action du complexe SO₃-pyridine et on obtient les autres sels à partir de ce sel de pyridinium. Dans l'un ou l'autre cas, on peut encore opérer par échange d'ions sur résine. Des exemples de salifications figurent ci-après dans la partie expérimentale.

La séparation des énantiomères et diastéréoisomères peut être réalisée selon les techniques connues de l'homme du métier, notamment la chromatographie.

Pour la synthèse des chimiothèques, on met en œuvre les techniques classiques de chimie combinatoire (avec synthèse linéaire ou non). On peut citer par exemple les documents suivants, de façon non limitative: US-P-5324483, US-P-5143854, US-P-5010175, US-P-5288514, US-P-5549974, WO-A-9209300 et WO-A-9502566.

On utilise notamment la technologie IRORI® (incluant le "directed sorting"), les étapes (ii), (iii) et (v) étant randomisées avec les réactifs R₁', R₂' et R₃' disponibles.

Les produits individualisés sont alors ensuite récupérés dans des flacons.

La salification par les acides est le cas échéant réalisée par addition d'un acide en phase soluble au composé. La salification par les bases peut concerner soit les composés comportant une fonction acide, notamment carboxy, soit ceux comportant une fonction

sulfoxy ou ceux comportant un hétérocycle à caractère acide. Dans le premier cas, on opère par addition d'une base appropriée telle que celles citées précédemment. Dans le second cas, on obtient directement le sel de pyridinium lors de l'action du complexe SO_3 -pyridine et on obtient les autres sels à partir de ce sel de pyridinium. Dans l'un ou l'autre cas, on peut encore opérer par échange d'ions sur résine. Des exemples de salifications figurent ci-après dans la partie expérimentale.

La séparation des énantiomères et diastéréoisomères peut être réalisée selon les techniques connues de l'homme du métier, notamment la chromatographie.

Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.

Propriétés pharmacologiques.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

Les produits de la présente invention peuvent ainsi être doués de propriétés inhibitrices d'une ou plusieurs enzymes métaboliques telles que définies ci-dessus notamment de kinases ou de protéases.

Certains produits de formule (I) de la présente invention tels que définis ci-dessus, peuvent donc notamment posséder des propriétés inhibitrices de certaines protéines kinases ou de protéases.

A titre de protéases d'intérêt, on peut viser les cathepsines B, H, J, L, N, S, T, C, V W, K ou O, O2; notamment celles impliquées dans les maladies du métabolisme du cartilage et de l'os et les cancers des os, et tout particulièrement la cathepsine K.

Les niveaux, la régulation et l'activité d'un certain nombre de protéines kinases ou protéases jouent un rôle dans plusieurs pathologies humaines. L'activité d'une protéine kinase ou protéase peut notamment être associée à des récepteurs possédant des domaines transmembranaires ou à des protéines intracellulaires.

Certaines kinases ou protéases peuvent jouer un rôle dans l'initiation, le développement et l'achèvement des événements du cycle cellulaire et ainsi, des molécules inhibitrices de telles kinases ou protéases sont susceptibles de limiter des proliférations cellulaires non désirées telles que celles observées dans les cancers, psoriasis, croissance de champignons, de parasites (animaux, protistes): de telles molécules inhibitrices de ces kinases ou protéases sont ainsi également susceptibles d'intervenir dans la régulation de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

Certains produits de formule (I) de la présente invention peuvent ainsi être doués de propriétés antimitotiques.

Certains produits de formule (I) telle que définie ci-dessus peuvent comme inhibiteurs de kinase ou protéase avoir notamment la propriété d'inhiber la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Ils peuvent donc être utiles pour le traitement thérapeutique ou prophylactique de maladies qui sont causées au moins en

partie par une augmentation non désirée de la résorption osseuse, par exemple l'ostéoporose.

Certains produits de formule (I) de la présente invention peuvent ainsi par exemple inhiber la digestion
5 enzymatique du collagène de la matrice osseuse et ainsi la résorption osseuse par les ostéoclastes.

Les maladies de l'os dont le traitement ou la prévention nécessitent l'emploi des composés de formule (I), sont notamment l'ostéoporose, l'hypercalcémie,
10 l'ostéopénie, par exemple causée par les métastases osseuses, les désordres dentaires par exemple les parodontites, l'hyperparathyroïdisme, les érosions périarticulaires dans l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Paget, l'ostéopénie induite par l'immobilisation. En
15 outre les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour soulager, empêcher ou traiter les désordres de l'os qui sont causés par les traitements, par les glucocorticoïdes, les thérapies liées à la prise de stéroïdes ou de corticostéroïdes ou par les déficiences
20 d'hormones sexuelles mâles ou femelles.

Tous ces désordres sont caractérisés par une perte osseuse, qui est basée par un défaut d'équilibre entre la formation osseuse et la destruction osseuse et qui peut être influencé favorablement par l'inhibition de la
25 résorption osseuse par les ostéoclastes.

Certains produits de formule (I) de la présente invention peuvent posséder en plus de leurs propriétés inhibitrices spécifiques de kinases ou protéases, des effets cellulaires intéressants tels que des propriétés
30 antiprolifératives et notamment des effets sur l'apoptose.

On sait par des travaux décrits dans la littérature tel que dans WO 97/20842, que des rapports existent entre le cycle cellulaire et l'apoptose. Parmi les voies conduisant à l'apoptose, certaines sont dépendantes de
5 kinases ou de protéases.

Les produits de la présente invention sont notamment utiles pour la thérapie de tumeurs.

Les produits de l'invention peuvent également ainsi augmenter les effets thérapeutiques d'agents anti-
10 tumoraux couramment utilisés.

Les produits de formule (I) de la présente invention possèdent aussi des propriétés antimitotiques et anti-neurodégénératives.

Certains produits de la présente invention peuvent
15 être inhibiteurs d'effets vasoconstricteurs et hypertenseurs et ainsi produire un effet anti-ischémique, ou encore s'opposer à des effets stimulants au niveau de certains types cellulaires notamment les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les cellules
20 neuronales et les cellules osseuses.

Les produits selon la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans le traitement de maladies telles que les maladies prolifératives, le cancer, la resténose, l'inflammation; les allergies, les maladies
25 cardiovasculaires ou certaines maladies infectieuses.

Les produits de la présente invention peuvent également être utilisés dans le traitement de certains désordres gastro-intestinaux, gynécologiques et en particulier pour un effet relaxant au niveau de l'utérus.

30 Les produits de formule (I) de la présente demande peuvent ainsi posséder d'intéressantes propriétés

pharmacologiques justifiant leur application en thérapeutique.

L'invention a donc aussi pour objet les composés
5 selon l'invention pour leur utilisation à titre de médicaments, destinés à la prévention ou au traitement de maladies rappelées ci-dessus.

L'invention a tout particulièrement pour objet les
10 compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des composés selon l'invention en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques de la présente
15 invention telles que définies ci-dessus peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

20 Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les pilules, les tablettes, les gélules, les gouttes, les
25 granulés, les préparations injectables, les pommades, les crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la
30 gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les

dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit
5 utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 5 g par jour chez l'adulte, ou de préférence de 0,1 à 2 g par jour.

L'invention a encore pour objet l'utilisation des
10 composés selon l'invention pour la fabrication de médicaments, destinés à la prévention ou au traitement de maladies rappelées ci-dessus.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la
15 limiter. Dans ceux-ci, les abréviations suivantes sont utilisées:

DCM : dichlorométhane

DMF : N,N-diméthylformamide

DIEA: Diisopropyléthylamine

20 DIC: Diisopropylcarbodiimide

TFA: Acide Trifluoroacétique

AcOEt : acétate d'éthyle

HOBt : 1-hydroxybenzotriazole hydrate

25

Exemple 1. Synthèse du squelette.

Le squelette de formule II est préparé par synthèse à partir de l'acide hexahydropyridazique-3-carboxylique intermédiaire (voir aussi la description en tant que
30 produit intermédiaire dans les documents WO-A-9955724, WO-A-9722619 et EP-A-25941).

a) Estérification de la fonction acide.

L'acide hexahydropyridazique (40g ; 0.151 mol) est mis en solution dans 200ml de méthanol et refroidi à 0°C. On ajoute goutte à goutte du SOCl₂ (36ml ; 0.45mol). La solution devient limpide ; on laisse la température
5 revenir doucement à température ambiante puis on chauffe à reflux pendant une heure. Le mélange est versé sur un mélange DCM(200ml)/glace(500g)/NaHCO₃(60g). La phase aqueuse est extraite au DCM. La phase organique est lavée avec une solution de NaHCO₃ saturée puis séchée sur
10 MgSO₄. On obtient une huile incolore (41g ; 99%) utilisée tel quelle.

b) Amidification de la fonction amine (couplage avec l'alanine).

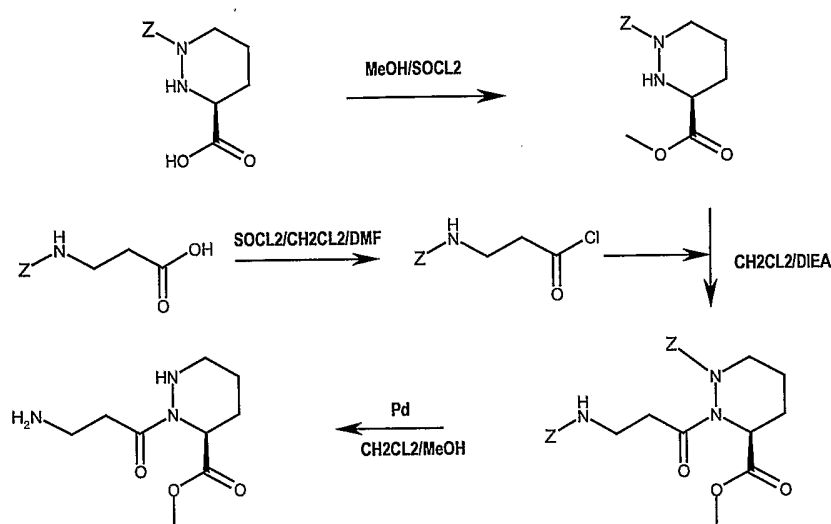
La N-[(phenylmethoxy)carbonyl]-β-Alanine (50g ;
15 0.183 mol) en solution dans DCM/DMF (200ml/20ml) est refroidie à 0°C ; on ajoute goutte à goutte le SOCl₂ (25ml ; 0.32mol). Le mélange est laissé une heure sous agitation à 0°C. On obtient ainsi le chlorure correspondant. Le produit obtenu à l'étape a) est mis en
20 solution dans 150 ml de DCM à 0°C ; on ajoute alors DIEA (33ml ; 0.19mol) puis le chlorure obtenu précédemment. Le mélange est laissé 3 heures sous agitation ; la température remonte doucement à la température ambiante. Le mélange est lavé successivement avec des solutions
25 saturées de NaHCO₃, KHSO₄ et NaCl, puis séché sur MgSO₄. On obtient une huile jaune purifiée par chromatographie. (Colonne 1300g de silice; éluant DCM/AcOET 90/10).

c) Déprotection des fonctions amines par hydrogénolyse.

30 Le composé obtenu à l'étape b) (26g ; 0.054 mol) est mis en solution dans 250ml de DCM/ 250ml de MeOH; on ajoute alors le Pd/C (2.7 g). Le mélange est laissé 12

heures sous une pression comprise entre 1900 et 1950mbar. Le palladium est changé en cours de réaction. Le filtrat est évaporé à sec. On obtient des cristaux blancs (8.5 g ; 73%). L'analyse LC-MS confirme qu'il s'agit bien du composé de formule II recherché (n=2).

Le schéma réactionnel global est représenté ci-dessus (Z représentant le groupe $C_6H_5CH_2OC(O)-$).

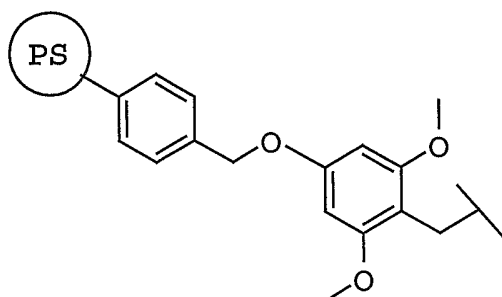


Exemple 2. Couplage sur résine.

On utilise une résine 4-formyl-3,5-diméthoxyphénoxy-méthyl polystyrène. La résine (25g, 1.5 mmol/g) est mise à gonfler dans du DCM (250ml) puis filtrée ; elle est alors mise en suspension dans 200ml de DCM plus 100ml de DMF. On ajoute alors le substrat (composé à greffer) (12g ; 0.056mol) et du NaBH(OAc)₃ (20g ; 0.094mol). On observe un dégagement gazeux. Le mélange est laissé 4 heures sous agitation puis la résine est filtrée et lavée successivement avec 2X200ml de DMF puis 4X suivant le cycle de 200ml de DCM et 200ml de MeOH, un dernier

lavage étant effectué avec 200 ml d'ether. On obtient 35 g de résine greffée. L'analyse HR Mass est concordante.

On obtient alors le produit de formule (III), avec comme résine couplée le composé de formule (PS signifiant
5 polystyrène) :



Exemple 3. Synthèse d'une chimiothèque (rang 3; N-R₃ liaison simple). Chimiothèque de dérivés de type
10 hydrazide.

On effectue cette synthèse dans des minikans Irori®. Chaque minikan contient 35mg de résine, de charge 1.2 mmol/g. On prévoit 2,5mL de solvant par MiniKan lors de la réaction et des différents lavages. Les MiniKans
15 sont séchés sous vide à 40°C pendant 5h après leur lavage.

a) première randomisation (groupe R₁).

Celle-ci est mise en œuvre de façon variable en
20 fonction des réactifs utilisés. Chaque réacteur contient 90 MiniKans dans 250 mL du solvant de la réaction.

Isocyanates, isothiocyanate : on ajoute le réactif (5 éq) dans le DCM, puis la DIEA (10 éq). On agite à température ambiante pendant 4h puis on lave la résine
25 (DCM 2X250ml; méthanol/DCM 5X250ml; éther 1X250ml). Les

réactifs suivants sont utilisés: trifluorométhylphényl isocyanate, éthyl isocyanate et cyclopropyl isothiocyanate.

Anhydrides d'acides : on ajoute le réactif (2 éq)
5 dans le DCM puis la DIEA (5 éq). On agite à température ambiante pendant 4h puis on lave la résine (même cycle que ci-dessus). Les réactifs suivants sont utilisés: anhydride acétique, anhydride isovalérique, anhydride 4-méthoxybenzoïque.

10 Chlorures de sulfonyles : les conditions sont les mêmes que pour les (thio)isocyanates. Les réactifs suivants sont utilisés: chlorure de thiophène sulfonyl, chlorure de naphthalène sulfonyl et chlorure de mésitylène sulfonyl.

15

b) seconde randomisation (groupe R₂).

Celle-ci est mise en œuvre dans les conditions suivantes (y inclus un blanc -cas de R₂ hydrogène). Chaque réacteur contient 90 Minikans dans 250 mL du
20 solvant de la réaction.

On ajoute le chlorure d'acide (10 éq) dans le DCM, puis la DIEA (16mL). On agite à température ambiante pendant 3h puis on lave la résine (même protocole que ci-dessus). Les réactifs suivants sont utilisés: chlorure
25 d'acétyl, chlorure de butyryl, chlorure de furoyl, chlorure de méthoxy acétyl, chloroformate de méthyle, chlorure de pentanoyl.

On ajoute le chlorure d'acide (10 éq) dans le DCM, puis de la pyridine (8mL). On agite à température
30 ambiante pendant 5h puis on lave la résine (même protocole que ci-dessus). Les réactifs suivants sont utilisés: chlorure de benzoyl et chlorure d'anisoyl.

c) formation de l'hydrazide.

Il s'agit d'une étape commune. Les 810 MiniKans sont placés dans 0,6L de DMF et 0,2L de monohydrate
5 d'hydrazine. On agite à température ambiante pendant 15h puis on lave la résine par 2XDMF (0,6L), puis 5XDCM/MeOH (1L), 1XDCM (1L) et 1Xéther (1L). Les minikans sont ensuite séchés.

10 c) troisième randomisation (groupe R₃).

Cette étape est mise en œuvre de façon identique à la première étape de randomisation. Chaque réacteur contient 81 MiniKans dans 160 mL du solvant de la réaction.

15 Chlorures d'acide : On ajoute le chlorure d'acide (3 éq) dans le DCM, puis de la pyridine (6 éq). On agite à température ambiante pendant 3h puis on lave la résine (même protocole que ci-dessus). Les réactifs suivants sont utilisés: chlorure de pipéronoyle, chlorure de 4-
20 morpholine carbonyle et chlorure de N-méthyl,N-phényl carbamoyle.

Chlorures de sulfonyles : On ajoute le chlorure d'acide (5 éq) dans le DCM, puis de la pyridine (10 éq). On agite à température ambiante pendant 3h puis on lave
25 la résine Les réactifs suivants sont utilisés: chlorure de propane sulfonyle et chlorure de 2-thiophène sulfonyle.

Isocyanates, isothiocyanate : on ajoute le réactif (5 éq) dans le DCM, sans base. On agite à température
30 ambiante pendant 3h puis on lave la résine. Les réactifs suivants sont utilisés: phényléthyl isocyanate et 4-acétylphényl thioisocyanate.

Acides : on ajoute le réactif (4 éq) dans le DMF puis HOBt (4 éq). On agite à température ambiante pendant 12h puis on lave la résine. Les réactifs suivants sont utilisés: acide 2-thiophène acétique et acide 2-pyridyl acryloïque.

Anhydrides d'acides : on ajoute le réactif (2 éq) dans le DCM puis la DIEA (4 éq). On agite à température ambiante pendant 3h puis on lave la résine. Le réactif suivant est utilisé: anhydride phénoxy acétique.

10

e) Clivage.

Les kans sont triés dans des blocs de clivage IRORI® à l'aide de l'autosorteur. Les produits sont clivés par addition de 2ml de solution de TFA/DCM 50/50. Les solutions de clivage sont filtrées dans des éprouvettes préтарées et évaporées. Chaque produit est redissous dans 1 ml d'acétonitrile dont 50 µl d'aliquot est prélevé et transféré en plaque 96 puits pour analyse LC/MS. L'aliquot est dilué dans 1ml de solution de CH₃CN/H₂O et directement injecté en LC/MS.

20

On obtient ainsi une chimiothèque de 810 (9x9x10) composés, utile pour le criblage de ces composés en tant que médicaments.

25

Exemple 4. Synthèse d'une chimiothèque (rang 2; N=R₃ liaison double). Chimiothèque de dérivés de type hydrazide.

On effectue cette synthèse dans des minikans Irori®. Chaque minikan contient 44mg de résine, de charge 1.12 mmol/g. On prévoit 2mL de solvant par MiniKan lors

30

de la réaction et des différents lavages. Ces derniers sont tous effectués sur le modèle suivant :

- 2 fois à l'aide du solvant de la réaction
- 5 cycles méthanol/DCM
- 5 - 1 fois éther.

Les MiniKans sont ensuite séchés sous vide à 40°C pendant 5h.

a) première randomisation (groupe R₁).

- 10 Celle-ci est mise en œuvre de façon variable en fonction des réactifs utilisés. Chaque réacteur contient 21 MiniKans dans 50 mL du solvant de la réaction.

Isocyanates, isothiocyanate : on ajoute le réactif (5 éq) dans le DCM. On agite à température ambiante pendant 2h puis on lave la résine. Les réactifs suivants
15 sont utilisés: Ethyl isocyanate; 4-(trifluorométhyl)phényl isocyanate; Cyclopropyl isothiocyanate; Phényl isocyanate.

Acides carboxyliques : on ajoute le réactif (3 éq)
20 et 993 mg d'HOBt (6 éq, 135.13 g/mol) dans le DMF puis 1.15 mL de DIC (6 éq, 126.20 g/mol, 0.806). On agite à température ambiante pendant 1 nuit puis on lave la résine. Les réactifs suivants sont utilisés: acide 3-(1-cyanoéthyl)benzoïque; acide benzoïque; Acide 6-méthylpicolinique; acide 3-(2-pyridyl)-acrylique ; acide
25 pyrazine carboxylique; acide benzofurazan-5-carboxylique; acide quinaldique; acide trans-2-hexenoïque.

Anhydrides d'acides : on ajoute le réactif (5 éq) dans le DCM puis 2.5 mL de DIEA (12 éq, 129.26 g/mol, 0.755). On agite à température ambiante pendant 4h puis
30 on lave la résine. Les réactifs suivants sont utilisés: anhydride valérique; anhydride isovalérique; anhydride 4-

méthoxybenzoïque; anhydride méthacrylique; anhydride 2-phénylbutyrique; anhydride acétique.

Chlorures de sulfonyles : on ajoute le réactif (5 éq) dans le DCM puis 2.1 mL de DIEA (10 éq). On agite à température ambiante pendant 4h puis on lave la résine. Les réactifs suivants sont utilisés: chlorure de 2-naphtalènesulfonyle; chlorure de 2-mesitylènesulfonyle; chlorure de 2-thiophènesulfonyle.

10 b) formation de l'hydrazide.

Il s'agit d'une étape commune. Les 504 MiniKans sont placés dans 1.5 L de monohydrate d'hydrazine (1/3)/DMF (2/3). On agite à température ambiante pendant 20h puis on lave la résine par 2XDMF (1L), puis 2XMeOH (1L), 3XDCM (1L). Les minikans sont ensuite séchés.

c) seconde randomisation (groupe R₃).

Chaque réacteur contient 24 MiniKans dans 50 mL de THF/HC(OMe)₃ (1/1). On ajoute chaque aldéhyde de façon à obtenir une concentration de 0.5M. On chauffe à 60°C pendant 18h puis on lave la résine. Les réactifs suivants sont utilisés:

3-carboxybenzaldéhyde;	3-	
méthoxybenzaldéhyde;	6-methoxy-2-naphtaldéhyde;	4-
nitrocinnamaldéhyde;	4-cyanobenzaldéhyde;	4-
(méthylmercapto)benzaldéhyde;		4-
(trifluorométhoxy)benzaldéhyde;	pyridine-3-	
carboxaldéhyde;	4-(1-pyrrolidino)benzaldehyde;	4-formyl-
2-phénylimidazole;	1-méthyl-2-imidazolecarboxaldéhyde;	1-
(phénylsulfonyl)-2-pyrrole-carboxaldéhyde;	2-quinoline	
carboxaldéhyde;	4-(3-diméthylamino)propoxy)-benzaldéhyde;	
2-butyl-4-formylimidazole;	6-fluoro-vératraldéhyde;	3-
diméthylamino-2,2-diméthylpropionaldéhyde;	2-furaldéhyde;	

pyrazol-3-carboxaldéhyde; 2-(4-Methoxy-phenyl)-
benzofuran-7-carbaldehyde; 4-(5-Formyl-furan-2-yl)-
benzenesulfonamide; 1-(4-chlorophényl)pyrrole-2-
carboxaldéhyde; 2-[1-méthyl-3-(trifluorométhyl)pyrazol-5-
5 yl]thiophène-5-carboxaldéhyde; pyridine-4-carboxaldéhyde.

d) Clivage.

Les kans sont triés dans des blocs de clivage IRORI®
à l'aide de l'autosorteur. Les produits sont clivés par
10 addition de 2ml de solution de TFA/DCM 50/50. Les
solutions de clivage sont filtrées dans des éprouvettes
prétarées et évaporées. Chaque produit est redissous dans
1 ml d'acétonitrile dont 50 µl d'aliquot est prélevé et
transféré en plaque 96 puits pour analyse LC/MS.
15 L'aliquot est dilué dans 1ml de solution de CH₃CN/H₂O et
directement injecté en LC/MS.

On obtient ainsi une chimiothèque de 504 (21X24)
composés, utile pour le criblage de ces composés en tant
20 que médicaments.

Etude pharmacologique des produits de l'invention

Etude de l'inhibition de la Cathepsine K

Les produits à tester (10 mM) sont dilués à 1 mM en
25 DMSO et répartis dans des plaques 96 puits polystyrène
Nunc à raison de 2 µl par puits. La colonne 12 de la
plaque est réservée pour les contrôles et reçoit donc 1
µl de DMSO (sans produits) par puits. Les plaques sont
conservées à -80°C et décongelées le jour de
30 l'expérience.

Les produits sont dilués à 50 µM par addition de 38
µl de tampon réaction : acétate de sodium 100 mM, EDTA 5

mM, DTT 1 mM, pH 5,5. L'addition ainsi que tous les pipetages suivant sont réalisés par un pipeteur 96 cônes CybiWell. Après mélange des solutions, chaque produit est transféré dans 2 puits (duplicates) d'une plaque 384 puits noire Greiner à raison de 10 μ l par puits. On peut donc tester 2 plaques 96 dans une plaque 384.

Une solution de substrat à 50 μ M, Z-Val-arg-AMC (Calbiochem), est préparée dans le tampon réaction. Le substrat, est ensuite distribué dans tous les puits de la plaque 384 (20 μ l par puits).

Une solution de Cathepsine K à 12,5 ng/ml est préparée dans le tampon réaction et distribuée dans tous les puits de la plaque 384 (20 μ l par puits) exceptés les 16 puits servant de contrôles 100 % d'inhibition (colonne 23 et 24, lignes I à P) qui recevront 20 μ l de tampon sans enzyme. Les contrôles 100 % d'inhibition sont réalisés dans les colonnes 23 et 24, lignes A à H qui ne contiennent pas de produits.

Les plaques sont ensuite incubées 2H à température ambiante, puis lues sur Fluoroskan (Labsystems) : excitation 390 nm ; émission 460 nm

Les concentrations finales de chacun des réactifs sont : Produits 10 μ M, Substrat 20 μ M, enzyme 5 ng/ml.

Les % d'inhibition pour chacun des produits sont calculés en utilisant les points à 0 et 100 % d'inhibition de chaque plaque comme références. Les produits présentant une inhibition significative sont ensuite retestés sur une gamme de concentration allant de 50 à 0,5 μ M pour déterminer une IC50.

Les résultats montrent que les produits selon l'invention sont actifs.

Exemple 6

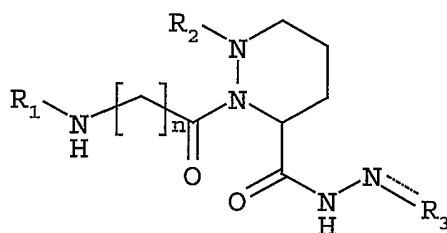
Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- 5 Composé selon l'invention 500 mg
 Excipient pour un comprimé terminé à 1 g
 (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,
 stéarate de magnésium).

REVENDICATIONS

1. Composé de formule générale (I) :



5

(I)

dans laquelle:

n est un entier de 0 à 6 inclusivement;

10 R_1 représente un groupe choisi parmi:

$C(O) - (CH_2)_m - R$

$C(O) - NH - (CH_2)_m - R$ ou $C(S) - NH - (CH_2)_m - R$

$SO_2 - (CH_2)_m - R$

dans lesquels

15 m est un entier de 0 à 6 inclusivement ; une double liaison pouvant éventuellement être présente lorsque n est supérieur à 2;

R est l'un des groupements:

hydrogène lorsque m est différent de 0;

20 hydroxy ou thiol;

cyano;

alkoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou aryloxy ou aralkoxy;

25 cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone;

- groupement hétérocyle monocyclique ou bicyclique saturé ou insaturé;
- le noyau du radical hétérocyle étant éventuellement substitué par un à
- 5 trois substituents choisis parmi: OH, SH, NH₂, NO₂, cyano, carboxy, carbamoyle, halogène, trifluorométhyle, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de
- 10 carbone, alkoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, acyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, aryle ou aralkyle, un hétérocyle monocyclique ou
- 15 bicyclique saturé ou insaturé,
- ces radicaux alkyles ou aryles ou aralkyles ou hétérocyles étant eux-même éventuellement substitué par un à trois
- 20 substituents choisis parmi: OH, SH, NH₂, NO₂, cyano, carboxy, carbamoyle, halogène, trifluorométhyle,
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10
- 25 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone,
- le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un à trois substituents choisis parmi:
- 30 OH, SH, NH₂, NO₂, cyano, carboxy, carbamoyle, halogène, trifluorométhyle, alkyle linéaire ou

ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, acyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, hétérocycle monocyclique ou bicyclique saturé ou insaturé,

ces radicaux alkyles ou hétérocycles étant eux-même éventuellement substitué par un à trois substituents choisis parmi: OH, SH, NH₂, NO₂, cyano, carboxy, carbamoyle, halogène, trifluorométhyle;

un groupement NR₄R₅, R₄ étant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone R₅ étant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupement aryle ;

R₂ identique ou différent a la même signification que R₁, ou peut représenter l'hydrogène;

25

le groupe latéral:



représente N-R₃ ou N=R₃, dans lequel

R_3 identique ou différent a la même signification que R_1 , lorsque ce groupe latéral représente $N-R_3$; et

5 R_3 identique ou différent a la même signification que R , lorsque ce groupe latéral représente $N=R_3$;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères ;

10 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques de ces produits.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé
15 en ce que n vaut 2.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R_2 représente l'hydrogène.

20 4. Composé selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que le groupe latéral



représente $N-R_3$.

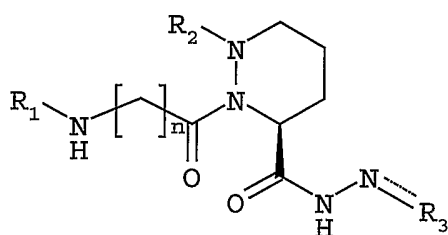
25

5. Composé selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que le groupe latéral



représente $N=R_3$.

6. Composé selon l'une quelconque des
5 revendications 1 à 5, présentant la stéréochimie
suivante:



7. Composé selon l'une quelconque des
10 revendications 1 à 6, pour son utilisation à titre de
médicament.

8. Composé selon la revendication 7, pour son
utilisation à titre de médicament destiné à la prévention
15 ou au traitement de maladies dans lesquelles des enzymes
métaboliques choisies parmi les protéases et des kinases
sont impliquées.

9. Composé selon la revendication 7 ou 8, pour son
20 utilisation à titre de médicament destiné à la prévention
ou au traitement de maladies dans lesquelles est
impliquée la cathépsine K.

10. Composé selon la revendication 8 ou 9, les
25 maladies à prévenir ou à traiter étant choisies dans le
groupe de maladies consistant en maladies
cardiovasculaires, cancers, maladies du système nerveux

central, maladies inflammatoires, maladies infectieuses et maladies de l'os.

11. Composé selon la revendication 8 ou 9, les
5 maladies à prévenir ou à traiter sont l'ostéoporose, l'hypercalcémie, l'ostéopénie, maladies gingivales, arthrite, maladie de Paget, cancers osseux.

12. Composition pharmaceutique contenant, à titre
10 de principe actif, au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 11, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

13. Utilisation d'un composé selon l'une des
15 revendications 1 à 11, pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies dans lesquelles des enzymes métaboliques choisies parmi les protéases et des kinases sont impliquées.

20

14. Chimiothèque de composés selon l'une des
revendications 1 à 6, sous forme d'une matrice de rang au moins égal à 2, au moins 2 rangs comprenant chacun au moins deux composés, de préférence au moins cinq, les
25 composés étant individualisés.

15. Chimiothèque selon la revendication 14, sous
forme d'une matrice de rang égal à 3, le premier rang correspondant au groupe R_1 , le second rang correspondant
30 au groupe R_2 et le troisième rang correspondant au groupe R_3 , chaque rang comprenant chacun au moins deux composés, les composés étant selon la revendication 4.

16. Chimiothèque selon la revendication 15, dans laquelle:

le premier rang correspondant au groupe R_1 , ce
5 groupe étant choisi parmi les résidus suivants:

4-(trifluorométhyl)-phényl carbamoyle,
Ethyl carbamoyle,
Cyclopropyl thiocarbamoyle,
Thiophene sulfonyle,
10 Naphtalène sulfonyle,
Mésitylène sulfonyle,
Acétyle,
Isovaléroyle,
4-méthoxybenzoyle,

15 le second rang correspondant au groupe R_2 , ce groupe étant choisi parmi les résidus suivants:

Acétyle,
Benzoyle,
Butyroyle,
20 2-Furoyle,
Anisoyle,
Méthoxyacétyle,
Méthoxycarbonyle,
Pentanoyle,
25 Hydrogène,

le troisième rang correspondant au groupe R_3 , ce groupe étant choisi parmi les résidus suivants:

Pipéronoyle,
4-morpholine carbonyle,
30 N-méthyl,N-phényl carbamoyle,
Propane sulfonyle,
2-thiophène sulfonyle,

Phényléthylcarbamoyle,
4-acétylphényl thiocarbamoyle,
2-thiophène méthyl carbonyle,
2-pyridyl éthényl carbonyle,
5 Phénoxy acétyle,

17. Chimiothèque selon la revendication 14, sous forme d'une matrice de rang égal à 2, le premier rang correspondant au groupe R_1 , le second rang correspondant
10 au groupe R_3 , chaque rang comprenant chacun au moins deux composés, les composés étant selon la revendication 5.

18. Chimiothèque selon la revendication 17, dans laquelle:

15 le premier rang correspondant au groupe R_1 , ce groupe étant choisi parmi les résidus suivants:
éthyl carbamoyle,
4-(trifluorométhyl)phényl carbamoyle,
cyclopropyl thiocarbamoyle,
20 phényl carbamoyle,
3-(1-cyanoéthyl)benzoyle,
benzoyle,
6-méthylpicolinoyle,
3-(2-pyridyl)-acryloyle,
25 pyrazine carbonyle,
benzofurazan-5-carbonyle,
quinaldoyle,
trans-2-hexenoyle,
valéroyle,
30 isovaléroyle,
4-méthoxybenzoyle,
méthacryloyle,

- 2-phénylbutyroyle,
acétyle,
2-naphtalènesulfonyle,
2-mesitylènesulfonyle,
5 2-thiophènesulfonyle,
- le second rang correspondant au groupe R_3 , ce groupe étant choisi parmi les résidus suivants:
- 3-carboxybenzaldéhyde hydrazone;
3-méthoxybenzaldéhyde hydrazone;
10 6-methoxy-2-naphtaldéhyde hydrazone;
4-nitrocinnamaldéhyde hydrazone;
4-cyanobenzaldéhyde hydrazone;
4-(méthylmercapto)benzaldéhyde hydrazone;
4-(trifluorométhoxy)benzaldéhyde hydrazone;
15 pyridine-3-carboxaldéhyde hydrazone;
4-(1-pyrrolidino)benzaldehyde hydrazone;
4-formyl-2-phénylimidazole hydrazone;
1-méthyl-2-imidazolecarboxaldéhyde hydrazone;
1-(phénylsulfonyl)-2-pyrrole-carboxaldéhyde
20 hydrazone;
2-quinoline carboxaldéhyde hydrazone;
4-(3-diméthylamino)propoxy)-benzaldéhyde
hydrazone;
2-butyl-4-formylimidazole hydrazone;
25 6-fluoro-vératraldéhyde hydrazone;
3-diméthylamino-2,2-diméthylpropionaldéhyde
hydrazone;
2-furaldéhyde hydrazone;
pyrazol-3-carboxaldéhyde hydrazone;
30 2-(4-Methoxy-phenyl)-benzofuran-7-carbaldehyde
hydrazone;

4- (5-Formyl-furan-2-yl) -benzenesulfonamide
hydrazone;

1- (4-chlorophényl) pyrrole-2-carboxaldéhyde
hydrazone;

5 2- [1-méthyl-3- (trifluorométhyl) pyrazol-5-
yl] thiophène-5-carboxaldéhyde hydrazone;
pyridine-4-carboxaldéhyde hydrazone.

le groupe R_2 étant l'hydrogène.

10 19. Chimiothèque de composés selon l'une des
revendications 1 à 6, sous forme d'un ensemble de
composés, ces composés étant individualisés, l'ensemble
comprenant au moins 4 composés distincts.

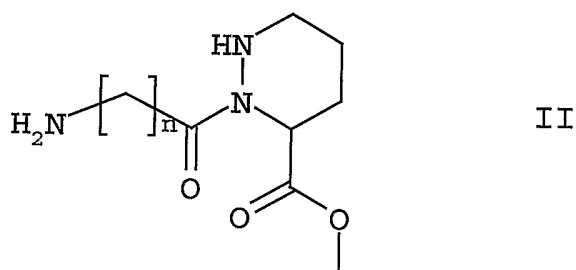
15 20. Chimiothèque selon la revendication 19, ces
composés étant individualisés, l'ensemble comprenant les
composés dans lesquels les groupes R_1 , R_2 et R_3 sont tels
que définis dans la revendication 16.

20 21. Chimiothèque selon la revendication 19, ces
composés étant individualisés, l'ensemble comprenant les
composés dans lesquels les groupes R_1 et R_3 sont tels que
définis dans la revendication 18, le groupes R_2 étant
égal à l'hydrogène.

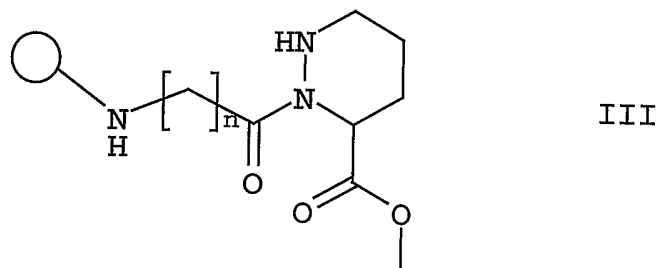
25 22. Utilisation d'une chimiothèque selon l'une des
revendications 14 à 21 comme outil de criblage de
médicaments destinés à la prévention ou au traitement de
maladies dans lesquelles des enzymes métaboliques
30 choisies parmi les protéases et des kinases sont
impliquées.

23. Procédé de préparation de composé selon l'une des revendications 1 à 6, comprenant les étapes suivantes:

(i) couplage sur un support immobilisé du composé de formule (II):

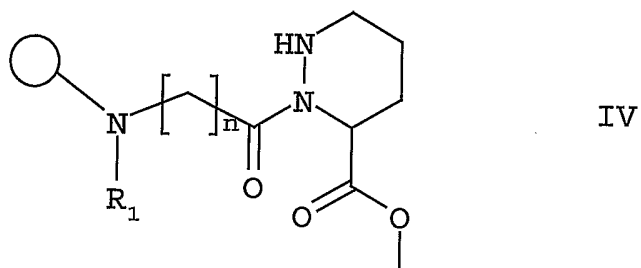


dans laquelle n a la valeur indiquée dans l'une des revendications 1 à 6, en un réactif immobilisé de formule (III):

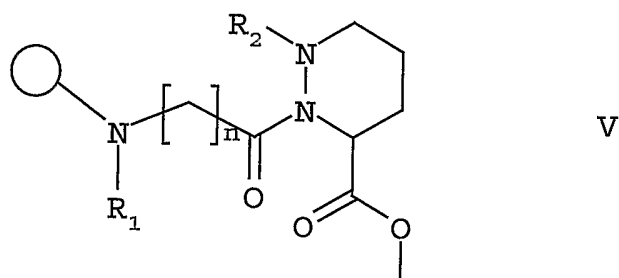


dans laquelle le cercle désigne le support;

(ii) réaction du composé de formule III avec un composé de formule R_1' , R_1' étant un précurseur du groupe R_1 , ce précurseur ayant la signification correspondante à celle de R_1 telle qu'indiquée dans l'une des revendications 1 à 6 en un composé de formule (IV):

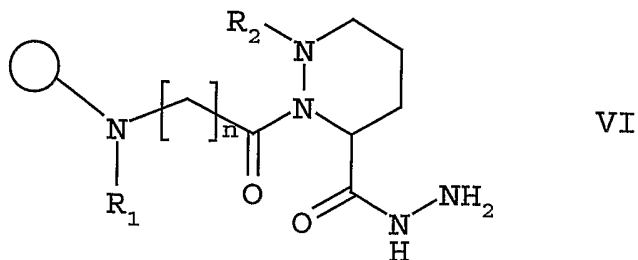


(iii) éventuellement réaction du composé de formule IV avec un composé de formule R_2' , R_2' étant un précurseur du groupe R_2 , ce précurseur ayant la signification correspondante à celle de R_2 telle qu'indiquée dans l'une des revendications 1 à 6 en un composé de formule (V):

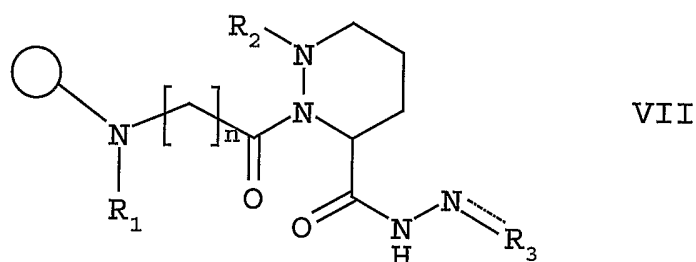


10

(iv) hydrazynolyse du composé de formule IV ou V en le composé de formule (VI):



(v) réaction du composé de formule VI avec un composé de formule R_3' , R_3' étant un précurseur du groupe R_3 , ce précurseur ayant la signification correspondante à celle de R_3 telle qu'indiquée dans l'une des
 5 revendications 1 à 6 en un composé de formule (VII):



(vi) clivage du composé de formule VII en le composé de formule I recherché.

10

24. Procédé selon la revendication 23, dans lequel les réactifs R_1' et R_2' sont choisis parmi les isocyanates et isothiocyanate, acides carboxyliques, anhydrides d'acides, chlorures de sulfonyles, chlorures
 15 de carbamoyles, chlorures d'acide et les chloroformiates.

25. Procédé selon la revendication 23 ou 24, dans lequel le réactif R_3' est choisi parmi les isocyanates et isothiocyanate, acides carboxyliques, anhydrides
 20 d'acides, chlorures de sulfonyles, chlorures de carbamoyles, chlorures d'acide et les chloroformiates lorsque la liaison $N-R_3$ est une liaison simple et parmi les aldéhydes quand la liaison $N=R_3$ est double.

25 26. Procédé de préparation d'une chimiothèque selon l'une des revendications 14 à 21, par mise en œuvre

simultanée et/ou séquentielle du procédé selon l'une des revendications 23 à 25 sur une pluralité de réactifs.

27. Procédé selon la revendication 26, dans lequel
5 les réactifs R_1' sont choisis parmi les isocyanates et isothiocyanates, acides carboxyliques, anhydrides d'acides, chlorures de sulfonyles et les réactifs R_2' sont choisis parmi les chlorures d'acide et les réactifs R_3' sont choisis parmi les isocyanates et isothiocyanate,
10 acides carboxyliques, anhydrides d'acides, chlorures de sulfonyles et chlorures d'acide.

28. Procédé selon la revendication 26, dans lequel les réactifs R_1' sont choisis parmi les isocyanates et
15 isothiocyanates, acides carboxyliques, anhydrides d'acides, chlorures de sulfonyles, le réactif R_2' est un blanc et les réactifs R_3' sont choisis parmi les aldéhydes.