

(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  
18 novembre 2010 (18.11.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2010/130934 A2

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 513/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01) C07D 285/135 (2006.01)  
A61K 31/433 (2006.01) C07D 233/64 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

France, F-75013 Paris (FR). PUECH, Frédéric [FR/FR];  
c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de  
France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : DEPREE, Marie-Line; c/o sanofi-aventis,  
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013  
Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2010/050897

(22) Date de dépôt international :

10 mai 2010 (10.05.2010)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0902248 11 mai 2009 (11.05.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,  
F-75013 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, RO, RS, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(72) Inventeurs; et

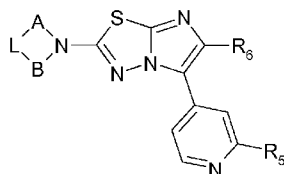
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : OUDOT,  
Romain [FR/FR]; Laboratoire de PharmacoChimie des  
Matériaux et Biomolécules EA4244, Université François  
Rabelais, Faculté de Pharmacie, 31 avenue Monge,  
F-37200 Tours (FR). PACAUD, Christophe [FR/FR]; c/  
o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de

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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : 2-CYCLOAMINO-5-(PYRIDIN-4-YL)IMIDAZO[2,1-b][1,3,4]THIADIAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 2-CYCLOAMINO-5-(PYRIDIN-4-YL)IMIDAZO[2,1-b][1,3,4]THIADIAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract : The invention relates to 2-cycloamino-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives of the general formula (I) where: R<sub>5</sub> is a hydrogen atom or a C<sub>1-3</sub> alkyl, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, or C<sub>1-3</sub> alkyloxy group; R<sub>6</sub> is an optionally substituted phenyl group; A is a C<sub>1-7</sub>-alkylene group optionally substituted by one or two R<sub>a</sub> groups; B is a C<sub>1-7</sub>-alkylene group optionally substituted by an R<sub>b</sub> group; L is a nitrogen atom optionally substituted by an R<sub>c</sub> or R<sub>d</sub> group, or a carbon atom substituted by a R<sub>e1</sub> group and a R<sub>d</sub> group or two R<sub>e2</sub> groups; R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub> are independently a hydrogen atom or a C<sub>1-3</sub> alkyl group. The invention also relates to a method for preparing same and to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à des dérivés de 2-cycloamino-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole de formule générale (I) dans laquelle; R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-3</sub> alkyle, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, ou C<sub>1-3</sub> alkyloxy; R<sub>6</sub> représente un groupe phényle éventuellement substitué; A représente un groupe C<sub>1-7</sub>-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R<sub>a</sub>; B représente un groupe C<sub>1-7</sub>-alkylène éventuellement substitué par un groupe R<sub>b</sub>; L représente soit un atome d'azote éventuellement substitué par un groupe R<sub>c</sub> ou R<sub>d</sub>, soit un atome de carbone substitué par un groupe R<sub>e1</sub> et un groupe R<sub>d</sub> ou deux groupes R<sub>e2</sub>; R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-3</sub> alkyle; Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2010/130934 A2

**Publiée :**

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

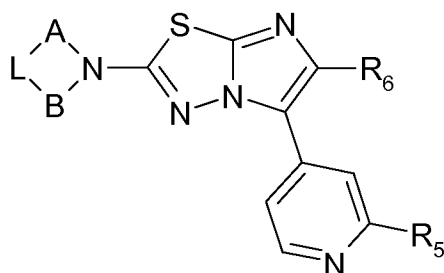
DERIVES DE 2-CYCLOAMINO-5-(PYRIDIN-4-YL)IMIDAZO[2,1-  
b][1,3,4]THIADIAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN  
THERAPEUTIQUE.

5

La présente invention se rapporte à des dérivés de 2-cycloamino-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole, à leur préparation et à leur application en thérapeutique, dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant la caséine kinase 1 epsilon et/ou la caséine kinase 1 delta.

10

La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule générale (I)



dans laquelle

15 - R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-3</sub> alkyle, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, ou C<sub>1-3</sub> alkyloxy ;

- R<sub>6</sub> représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes C<sub>1-6</sub> alkyle ; C<sub>1-6</sub> alkyloxy ;

20

- A représente un groupe C<sub>1-7</sub>-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R<sub>a</sub> ;

- B représente un groupe C<sub>1-7</sub>-alkylène éventuellement substitué par un groupe R<sub>b</sub> ;

25 - L représente soit un atome d'azote éventuellement substitué par un groupe R<sub>c</sub> ou R<sub>d</sub>, soit un atome de carbone substitué par un groupe R<sub>e1</sub> et un groupe R<sub>d</sub> ou deux groupes R<sub>e2</sub> ;

30 les atomes de carbone de A et de B étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R<sub>f</sub> identiques ou différents l'un de l'autre ;

$R_a$ ,  $R_b$  et  $R_c$  sont définis tels que :

deux groupes  $R_a$  peuvent former ensemble un groupe  $C_{1-6}$ -alkylène ;

$R_a$  et  $R_b$  peuvent former ensemble une liaison ou un groupe  $C_{1-6}$ -alkylène ;

$R_a$  et  $R_c$  peuvent former ensemble une liaison ou un groupe  $C_{1-6}$ -alkylène ;

5  $R_b$  et  $R_c$  peuvent former ensemble une liaison ou un groupe  $C_{1-6}$ -alkylène ;

$R_d$  représente un groupe choisi parmi l'atome d'hydrogène et les groupes  $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{1-6}$ -alkylthio- $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{1-6}$ -alkyloxy- $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{1-6}$ -fluoroalkyle, hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyle ;

10

$R_{e1}$  représente un groupe  $-NR_3R_4$  ou une monoamine cyclique comportant éventuellement un atome d'oxygène, la monoamine cyclique étant éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome de fluor et les groupes  $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{1-6}$ -alkyloxy, hydroxyle ;

15

Deux  $R_{e2}$  forment avec l'atome de carbone qui les porte une monoamine cyclique comportant éventuellement un atome d'oxygène, cette monoamine cyclique étant éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes  $R_f$  identiques ou différents l'un de l'autre ;

20

$R_f$  représente un groupe  $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle- $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{1-6}$ -alkyloxy- $C_{1-6}$ -alkyle, hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{1-6}$ -fluoroalkyle ;

$R_3$  et  $R_4$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un

25

groupe  $C_{1-4}$  alkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle- $C_{1-6}$ -alkyle ;

$R_7$  et  $R_8$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-3}$  alkyle ;

30

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

35

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font 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 de formule (I) font également partie de l'invention.

Dans le cadre de l'invention, on entend par :

- 5        -  $C_{t-z}$  où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 6, une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple  $C_{1-6}$  une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 6 atomes de carbone ;
- alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié; par exemple un groupe  $C_{1-6}$ -alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de
- 10        - méthyle, éthyle, propyle, *isopropyle*, butyle, *isobutyle*, *terbutyle*, pentyle, hexyle ;
- alkylène, un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe  $C_{1-6}$ -alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, par exemple un méthylène,
- 15        - éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ;
- cycloalkyle, un groupe alkyle cyclique, par exemple un groupe  $C_{3-7}$ -cycloalkyle représente un groupe carboné cyclique de 3 à 7 atomes de carbone, par exemple un cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle ;
- 20        - hydroxyle, un groupe -OH ;
- monoamine cyclique, une chaîne carbonée cyclique saturée comportant 1 atome d'azote ;
- hydroxyalkyle, un groupe alkyle dont un atome d'hydrogène a été substitué par un groupe hydroxyle ;
- 25        - alkyloxy, un groupe -O-alkyle ;
- alkylthio, un groupe -S-alkyle ;
- fluoroalkyle, un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- fluoroalkyloxy, un groupe alkyloxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène
- 30        - ont été substitués par un atome de fluor ;
- un atome d'halogène, un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ;
- aryle, un groupe aromatique mono- ou bicyclique comprenant entre 6 et 10 atomes de carbones. A titre d'exemple de groupe aryle, on peut citer les groupes phényle ou naphthyle.

35

A titre d'exemples non limitatifs d'amines ou diamines cycliques formées par N, A, L et B, on peut notamment citer l'aziridine, l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine,

l'azépine, la morpholine, la thiomorpholine, l'homopipéridine, la décahydroquinoline, la décahydro-isoquinoline, l'azabicyclo-heptane, l'azabicyclo-octane, l'azabicyclo-nonane, l'aza-oxo-bicyclo-heptane, l'aza-thia-bicyclo-heptane, l'aza-oxo-bicyclo-octane, l'aza-thia-bicyclo-octane ; la pipérazine, l'homopipérazine, le  
5 diaza-cyclo-octane, le diaza-cyclo-nonane, le diaza-cyclo-décane, le diaza-cyclo-undécane, l'octahydro-pyrrolo-pyrazine, l'octahydro-pyrrolo-diazépine, l'octahydro-pyrrolo-pyrrole, l'octahydro-pyrrolo-pyridine, le décahydro-naphthyridine, le diaza-bicyclo-heptane, le diaza-bicyclo-octane, le diaza-bicyclo-nonane, le diaza-spiro-heptane, le diaza-spiro-octane, le diaza-spiro-nonane, le diaza-spiro-décane, le  
10 diaza-spiro-undécane, l'oxa-diaza-spiro-undécane.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un premier groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, méthyl-amino,  
15 méthoxy ;  
les autres substituants étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un deuxième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

20 - R<sub>6</sub> représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène ;  
les autres substituants étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un troisième  
25 groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- R<sub>6</sub> représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes de fluor ;  
les autres substituants étant tels que définis précédemment.

30 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un quatrième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- l'amine cyclique formée par -N-A-L-B- représente un groupe choisi parmi les groupes pipérazinyle, hexahydropyrrolo-pyrrolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes C<sub>1-6</sub>-alkyle ;

35 les autres substituants étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un cinquième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- 5 - l'amine cyclique formée par -N-A-L-B- représente un groupe choisi parmi les groupes pipérazinyle, (3*R*)-3-méthyl-pipérazinyle, 4-*isopropyl*-pipérazinyle, (*cis*)-hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)yle ;  
les autres substituants étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un sixième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- 10 - l'amine cyclique formée par -N-A-L-B- représente un groupe diazaspiro-undécyle ;  
les autres substituants étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un septième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- 15 - l'amine cyclique formée par -N-A-L-B- représente un groupe choisi parmi les groupes 2,9-diaza-spiro[5.5]undéc-9-yle, 3,9-diaza-spiro[5.5]undéc-9-yle ;  
les autres substituants étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un huitième

- 20 groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :  
- l'amine cyclique formée par -N-A-L-B- représente un groupe pipéridinyle substitué par un groupe pyrrolidinyle ;  
les autres substituants étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un neuvième

- 25 groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :  
- l'amine cyclique formée par -N-A-L-B- représente un groupe 4-pyrrolidin-1-yl-pipéridinyle ;  
les autres substituants étant tels que définis précédemment.

30

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un dixième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-3</sub>-alkyle, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, C<sub>1-3</sub> alkyloxy ;  
35 - R<sub>6</sub> représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène ;

- l'amine cyclique formée par –N-A-L-B- représente soit groupe choisi parmi les groupes pipérazinyle, hexahydropyrrolo-pyrrolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes C<sub>1-6</sub>-alkyle, ; soit un groupe diazaspiro-undécyle ; ou un groupe pipéridinyle, éventuellement substitué par un
- 5 groupe pyrrolidinyle ;
- R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-3</sub> alkyle ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.
- 10 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un onzième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :
- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, méthyl-amino, méthoxy ;
- R<sub>6</sub> représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs
- 15 substituants choisis parmi les atomes de fluor ;
- l'amine cyclique formée par –N-A-L-B- représente un groupe choisi parmi les groupes pipérazinyle, (3*R*)-3-méthyl-pipérazinyle, 4-*isopropyl*-pipérazinyle, (*cis*)-hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)yle ; 2,9-diaza-spiro[5.5]undéc-9-yle, 3,9-diaza-spiro[5.5]undéc-9-yle ; 4-pyrrolidin-1-yl-pipéridinyle ;
- 20 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

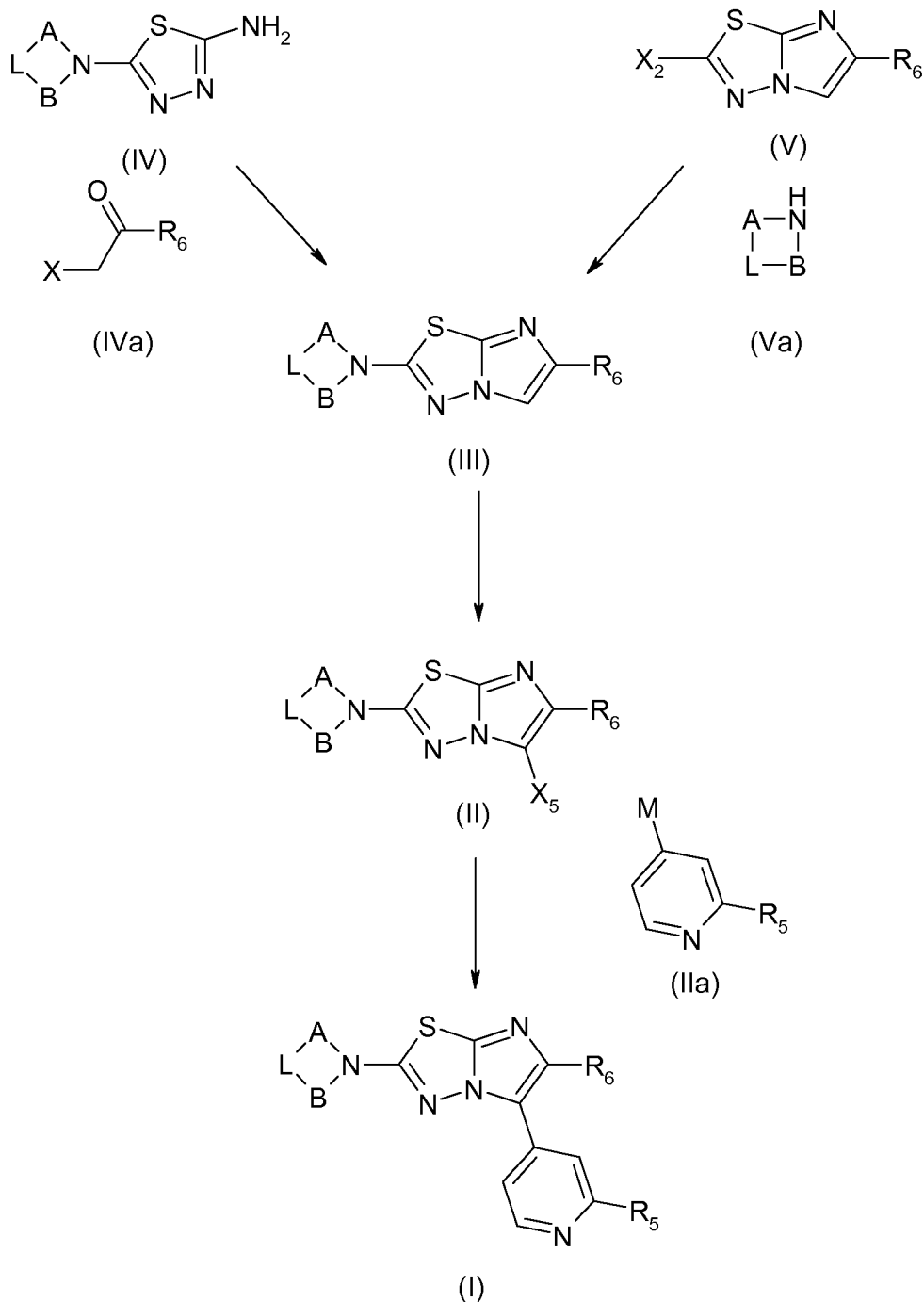
Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- 6-(4-Fluoro-phényl)-2-pipérazin-1-yl-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ;
- 25 6-(4-Fluoro-phényl)-2-((3*R*)-3-méthyl-pipérazin-1-yl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ;
- 6-(4-Fluoro-phényl)-2-((3*R*)-3-méthyl-pipérazin-1-yl)-5-(2-méthyl-pyridin-4-yl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ;
- {4-[6-(4-Fluoro-phényl)-2-((3*R*)-3-méthyl-pipérazin-1-yl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-pyridin-2-yl}-méthyl-amine ;
- 30 6-(4-Fluoro-phényl)-5-(2-méthoxy-pyridin-4-yl)-2-((*R*)-3-méthyl-pipérazin-1-yl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ;
- 6-(4-Fluoro-phényl)-2-(4-*isopropyl*-pipérazin-1-yl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ;
- 35 6-(4-Fluoro-phényl)-2-(4-*isopropyl*-pipérazin-1-yl)-5-(2-méthyl-pyridin-4-yl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ;

- {4-[6-(4-Fluoro-phényl)-2-(4-*isopropyl*-pipérazin-1-yl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-pyridin-2-yl}-méthyl-amine ;  
 6-(4-Fluoro-phényl)-2-(4-*isopropyl*-pipérazin-1-yl)-5-(2-méthoxy-pyridin-4-yl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ;
- 5 3-[6-(4-Fluoro-phényl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3,9-diaza-spiro[5.5]undécane et son chlorhydrate ;  
 9-[6-(4-Fluoro-phényl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-2,9-diaza-spiro[5.5]undécane ;  
 9-[6-(4-Fluoro-phényl)-5-(2-méthyl-pyridin-4-yl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-
- 10 2,9-diaza-spiro[5.5]undécane ;  
 {4-[2-(2,9-Diaza-spiro[5.5]undéc-9-yl)-6-(4-fluoro-phényl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-pyridin-2-yl}-méthyl-amine ;  
 9-[6-(4-Fluoro-phényl)-5-(2-méthoxy-pyridin-4-yl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-2,9-diaza-spiro[5.5]undécane ;
- 15 6-(4-Fluoro-phényl)-2-[(*cis*)-hexahydro-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2-yl]-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ;  
 6-(4-Fluoro-phényl)-2-[(*cis*)-hexahydro-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2-yl]-5-(2-méthyl-pyridin-4-yl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ;  
 {4-[6-(4-Fluoro-phényl)-2-[(*cis*)-hexahydro-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2-yl]-imidazo[2,1-
- 20 *b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-pyridin-2-yl}-méthyl-amine ;  
 6-(4-Fluoro-phényl)-2-[(*cis*)-hexahydro-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2-yl]-5-(2-méthoxy-pyridin-4-yl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole
- 6-(4-Fluoro-phényl)-5-(pyridin-4-yl)-2-(4-pyrrolidin-1-yl-pipéridin-1-yl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ;
- 25 6-(4-Fluoro-phényl)-5-(2-méthyl-pyridin-4-yl)-2-(4-pyrrolidin-1-yl-pipéridin-1-yl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ;  
 {4-[6-(4-Fluoro-phényl)-2-(4-pyrrolidin-1-yl-pipéridin-1-yl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-pyridin-2-yl}-méthyl-amine ;  
 6-(4-Fluoro-phényl)-5-(2-méthoxy-pyridin-4-yl)-2-(4-pyrrolidin-1-yl-pipéridin-1-yl)-
- 30 imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ;

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de l'invention de formule (I).

- 35 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon le procédé général décrit dans le schéma 1 ci-après.

**SCHEMA 1**

- 5 De manière générale et comme illustré dans le Schéma 1, les dérivés de 2-cycloamino-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole de formule générale (I) dans laquelle, A, L, B, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont tels que définis ci-dessus peuvent être préparés par couplage métallocatalysé entre un dérivé de 5-halogéno-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole de formule générale (II), dans laquelle A, L, B et R<sub>6</sub> sont tels que
- 10 définis ci-dessus et X<sub>5</sub> représente un halogène tel que le brome ou l'iode, plus

particulièrement l'iode et un dérivé de pyridine de formule générale (IIa) dans laquelle  $R_5$  est tel que défini ci-dessus et M représente un groupe trialkylstannyle, le plus fréquemment un groupement tributylstannyle ou un groupe dihydroxyboryle ou dialkyloxyboryle, le plus fréquemment un groupe 4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,3,2-dioxaborolan-2-yle selon les conditions de Stille ou de Suzuki.

5 Les couplages selon la méthode de Stille sont par exemple réalisés par chauffage en présence d'un catalyseur tel que le tétrakis(triphénylphosphine)palladium, l'iodure de cuivre, dans un solvant tel que le N,N-diméthylacétamide.

10 Les couplages selon la méthode de Suzuki sont par exemple réalisés par chauffage en présence d'un catalyseur tel que le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocènedichloropalladium, d'une base minérale telle que le carbonate de césium, dans un mélange de solvant tels que le dioxane ou le tétrahydrofurane et l'eau.

15 Les dérivés de 5-halogénoimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole de formule générale (II) sont obtenus par bromation ou iodation régiosélective d'un dérivé d'imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole de formule générale (III), dans laquelle dans laquelle A, L, B et  $R_6$  sont tels que définis ci-dessus. Cette réaction peut être réalisée au moyen de *N*-bromo- ou iodosuccinimide ou de monochlorure d'iode, dans un solvant polaire tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, le méthanol ou le chloroforme.

20 Les dérivés d'imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole de formule générale (III) tels que définis ci-dessus peuvent être préparés par condensation entre un dérivé de [1,3,4]thiadiazol-2-ylamine de formule générale (IV) dans laquelle A, L et B sont tels que définis précédemment et un dérivé de 2-halogénoéthanone de formule générale (IVa) dans laquelle  $R_6$  est tel que défini précédemment et X représente un groupe partant tel que le brome, le chlore ou l'iode.

25 Cette réaction peut être effectuée par chauffage des réactifs dans un solvant polaire tel que l'éthanol.

30 Alternativement, les dérivés d'imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole de formule générale (III) dans laquelle A, L, B et  $R_6$  sont tels que définis ci-dessus peuvent être préparés à partir d'un dérivé de 2-halogénoimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole de formule générale (V), dans laquelle  $R_6$  est tel que défini ci-dessus et  $X_2$  représente un halogène, plus particulièrement le brome, par traitement au moyen d'une diamine de formule générale (Va) dans laquelle A, L et B sont tels que définis précédemment.

35

Cette réaction peut être effectuée selon les conditions de la réaction de couplage métallo-catalysé de Buchwald-Hartwig.

Les couplages selon la méthode de Buchwald-Hartwig sont par exemple réalisés par chauffage des réactifs en présence d'un catalyseur tel que l'acétate de palladium, d'un ligand tel que le 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène, d'une base telle que le carbonate de césium, dans un solvant tel que le dioxane.

Les dérivés d'imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole de formule générale (V) sont connus (Journal of Heterocyclic Chemistry (2008), 45(1), 299-302 ; Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, NY, United States) (2007), 43(4), 499-504), ou peuvent être préparés par analogie selon des méthodes connues de l'Homme du métier

Les dérivés d'imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole de formule générale (IV) sont décrits notamment dans les documents WO2006/040569 ; Farmaco, Edizione Scientifica (1986), 41(10), 737-46 ; Tetrahedron Letters (2008), 49(36), 5241-5243 ; WO1999/47507, ou peuvent être préparés par analogie avec des méthodes connues de l'Homme du métier.

Dans certains cas, les dérivés de formule générale (I) pour lesquels l'amine formée par N, L, A et B comporte une seconde amine secondaire ou tertiaire peuvent être préparés respectivement à partir de l'amine primaire ou secondaire correspondante par alkylation ou amino-réduction selon des méthodes usuelles connues de l'Homme du métier

25

Dans ce qui précède, on entend par groupe partant un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut, par exemple, être ainsi remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un groupe mésyle, tosyle, triflate, acétyle, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leurs préparations sont données dans « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3<sup>rd</sup> Edition, Wiley Interscience, p. 310-316.

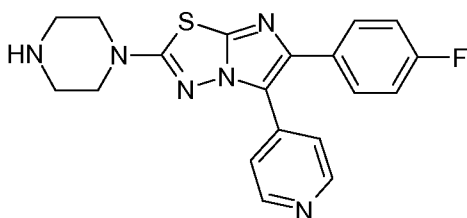
35 Groupes protecteurs

Pour les composés de formule générale (I), (II), (III), (IV) et (Va) telles que définies ci-dessus et comportant une fonction amine primaire ou secondaire, cette fonction

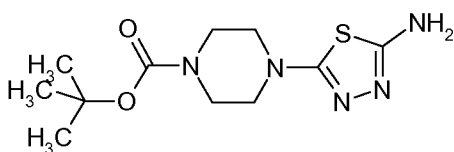
peut éventuellement être protégée lors de la synthèse par un groupe protecteur, par exemple un benzyle ou un t-butyloxycarbone.

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau 1, ci-après, qui illustrent les structures chimiques et les propriétés physiques respectivement de quelques composés selon l'invention.

10 **Exemple 1 (composé n° 1) : 6-(4-Fluorophényl)-2-pipérazin-1-yl-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole**



1.1. 4-(5-Amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle (CAS 37566-39-5)



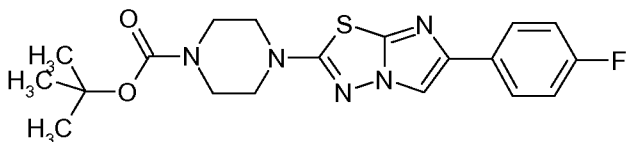
15

Le mélange de 1,00 g (5,55 mmoles) de 5-bromo-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamine, de 1,24 g (6,67 mmoles) de 4-(*tert*-butyloxycarbonyl)pipérazine (CAS 57260-71-6) et de 1,45 g ( 8,33 mmoles) d'hydrogencarbonate de potassium dans 10 ml de diméthylformamide est chauffé à 140°C pendant 5 heures. Après refroidissement, le mélange est versé dans 100 ml d'eau et le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle. La solution est ensuite séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile brune obtenue est ensuite chromatographiée sur colonne de 50 g de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5), pour conduire à 0,9 g de 4-(5-amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle sous forme de poudre blanche après trituration dans l'éther di-*isopropylique*, filtration et séchage.

30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4,8 (signal large) ; 3,50 (m, 4H) ; 3,30 (m, 4H) ; 1,45 (s, 9H) ppm.

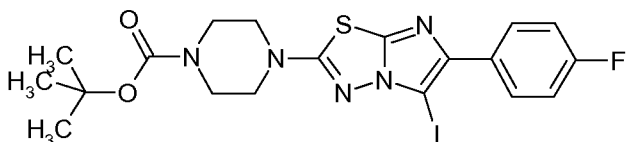
1.2. 4-[6-(4-Fluorophényl)-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle



- 5 Le mélange de 5,59 g (19,6 mmoles) de 4-(5-amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle et de 5,53 g (25,5 mmoles) de 2-bromo-1-(4-fluorophényl)éthanone (CAS 403-29-2) dans 75 ml d'éthanol est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite et le produit est partagé entre du chloroforme et une solution saturée
- 10 aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séparée, lavée avec de l'eau, séchée et le solvant évaporé sous pression réduite, pour conduire à 9,5 g de bromure de 2-amino-5-(4-*tert*-butoxycarbonyl-pipérazin-1-yl)-3-[2-(4-fluorophényl)-2-oxo-éthyl]-[1,3,4]thiadiazol-3-ium brut qui sont dissous dans 200 ml
- 15 d'éthanol. La solution est chauffée à 120°C dans un tube scellé pendant 4 heures puis refroidie. Le solide jaunâtre formé est séparé par filtration puis purifié par chromatographie sur colonne de 50 g de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque (98/2/0,2) pour donner 2,7 g de 4-[6-(4-fluorophényl)-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle sous forme de poudre blanche après trituration dans l'éther di-
- 20 *isopropylique*, filtration et séchage.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO<sub>d6</sub>) δ : 8,30 (s, 1H) ; 7,80 (dd, 2H) ; 7,20 (pseudo t, 1H) ; 3,5 (m, 8H) ; 1,40 (s, 9H) ppm.

25 1.3. 4-[6-(4-Fluorophényl)-5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle

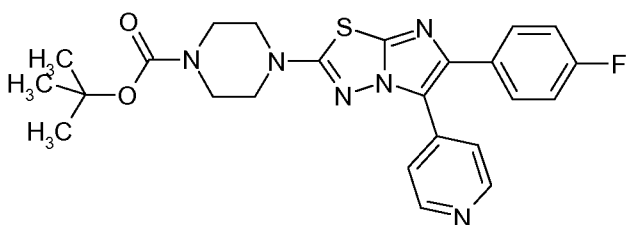


- A une suspension de 0,245 g (6,07 mmoles) de 4-[6-(4-fluorophényl)-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle dans 100 ml
- 30 d'acétonitrile, on additionne à température ambiante 1,50 g (6,50 mmoles) de *N*-iodosuccinimide (CAS 516-12-1). Après 20 minutes de réaction à température ambiante, le mélange est traité avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium

et le produit est extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite pour donner 3,17 g de 4-[6-(4-fluorophényl)-5-iodo-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'une poudre blanche après trituration dans l'éther di-*isopropylique*, filtration et séchage.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ : 7,90 (dd, 2H) ; 7,25 (pseudo t, 1H) ; 3,45 (m, 8H) ; 1,40 (s, 9H) ppm.

10 1.4. 4-[6-(4-Fluorophényl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle

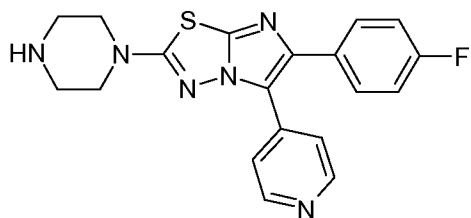


Au mélange de 0,700 g (1,32 mmole) de 4-[6-(4-fluorophényl)-5-iodo-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 0,230 g (1,59 mmole) d'acide (4-pyridinyl)boronique (CAS 1692-15-5) et de 0,280 g (2,64 mmole) de bicarbonate de sodium dans 30 ml de *N*-méthylpyrrolidinone sous argon, on ajoute 0,153 g (0,13 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) (CAS 14221-01-3). La réaction est chauffée à 150°C pendant 5 minutes. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite et le mélange est partagé entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous pression réduite. Après recristallisation du solide dans l'alcool *isopropylique*, filtration et séchage, on isole 0,52 g 4-[6-(4-fluorophényl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle sous forme de poudre jaune.

25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8,50 (d, 2H) ; 7,50 (m, 4H) ; 7,00 (pseudo t, 2H) ; 3,55 (m, 4H) ; 3,40 (m, 4H) ; 1,30 (s, 9H) ppm.

30 1.5. 6-(4-Fluorophényl)-2-(pipérazin-1-yl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole

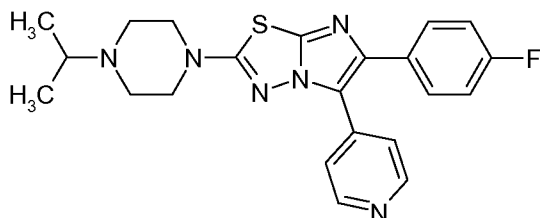


A une solution de 0,650 g (1,35 mmole) de 4-[6-(4-fluorophényl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle dans 15 ml de dichlorométhane, on additionne goutte à goutte à 0°C, 13,5 ml d'acide trifluoroacétique. Le mélange est versé dans de l'eau et le tout est basifié par addition d'ammoniaque. Le produit est alors extrait avec du dichlorométhane, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur de colonne de 25 g de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque (95/5/0,5) pour donner 0,225 g de 6-(4-fluorophényl)-2-(pipérazin-1-yl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole sous forme d'une poudre blanche après trituration dans l'éther di-éthylique, filtration et séchage.

PF : 233-235°C

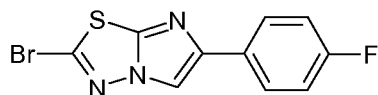
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8,60 (d, 2H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,05 (pseudo t, 2H) ; 3,55 (m, 4H) ; 3,05 (m, 4 H) ppm.

**Exemple 2 (composé n° 6) : 6-(4-fluorophényl)-2-(4-*isopropyl*pipérazin-1-yl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole**



20

**2.1. 2-Bromo-6-(4-fluorophényl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (CAS 1094275-22-5)**



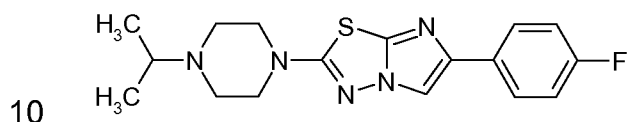
A une solution de 14,0 g (78 mmoles) de 5-bromo-1,3,4-thiadiazol-2-amine (CAS 37566-39-5) dans 300 ml de butanol, on ajoute par petites portions 22,0 g (101 mmoles) de 2-bromo-1-(4-fluorophényl)-éthanone (CAS 403-29-2). Le mélange est chauffé à reflux pendant une 18 heures. Après refroidissement, le butanol est évaporé et le résidu est trituré dans 100 ml d'acétone puis isolé par filtration après

25

refroidissement dans un bain de glace. Le solide est repris avec une solution saturée en carbonate de sodium et le produit est extrait avec du chloroforme. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner 16,5 g de 2-bromo-6-(4-fluorophényl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole sous forme de poudre après rinçage avec de l'éther diéthylique et séchage.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 8,01 (1H, s) ; 7,80 (2H, dd) ; 7,14 (2H, pseudo t) ppm

### 2.2. 6-(4-Fluorophényl)-2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole

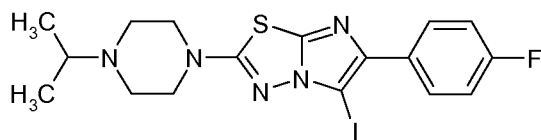


A un mélange de 0,298 g (1,00 mmole) de 2-bromo-6-(4-fluorophényl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, de 0,652 g (2,00 mmoles) de carbonate de césium, de 0,011 g (0,05 mmole) d'acétate de palladium (CAS 3375-31-3) et de 0,029 (0,05 mmole) de 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène (CAS 161265-03-8) sous argon, on ajoute 0,21 ml (1,5 mmole) de 1-isopropylpipérazine (CAS 137186-14-2) et 3 ml de 1,4-dioxane. Le mélange est chauffé à 100 °C pendant 2 heures dans un tube scellé. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine en éluant avec du dichlorométhane, pour donner 0,278 g de 6-(4-fluorophényl)-2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole.

PF : 213 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 7,74 (2H, dd) ; 7,70 (1H, s) ; 7,05 (2H, t) ; 3,50 (4H, pseudot) ; 2,80 (1H, m) ; 2,66 (4H, t) ; 1,09 (6H, d) ppm

### 25 2.3. 6-(4-Fluorophényl)-5-iodo-2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole



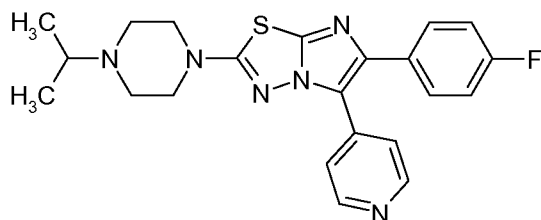
Le mélange de 0,690 g (2,00 mmoles) de 6-(4-fluorophényl)-2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole et de 1,125 g (5,02 mmoles) de *N*-iodosuccinimide dans 14 ml d'acétonitrile est agité 16 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est alors purifié par chromatographie sur une colonne d'alumine en éluant avec du dichlorométhane

pour donner 0,548 g de 6-(4-fluorophényl)-5-iodo-2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 7,96 (2H, dd) ; 7,13 (2H, pseudo t) ; 3,54 (4H, t) ; 2,80 (1H, m) ; 2,67 (4H, t) ; 1,09 (6H, d) ppm.

5

2.4. 6-(4-Fluorophényl)-2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole

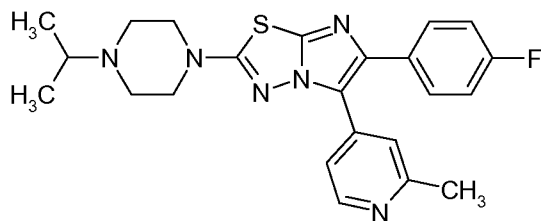


Un mélange de 0,235 g (0,500 mmole) de 6-(4-fluorophényl)-5-iodo-2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, de 0,326 g (1 mmole) de carbonate de césium, de 0,145 g (1,00 mmole) d'acide 4-pyridine boronique (10-15% d'eau) (CAS 1692-15-5) et de 0,041 g (0,05 mmoles) de chlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène palladium (CAS 124268-93-5) dans un mélange de 2,7 ml de tétrahydrofurane et de 0,3 ml d'eau est chauffé à 100 °C pendant 24 heures dans un tube scellé. Après refroidissement, le contenu du tube est repris avec de l'eau et le produit est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur une colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane puis avec un gradient d'acétate d'éthyle pour donner 0,090 g de 6-(4-fluorophényl)-2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole.

PF : 216,1 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 8,58 (2H, d) ; 7,55 (4H, m) ; 7,05 (2H, pseudo t) ; 3,53 (4H, t) ; 2,80 (1H, m) ; 2,67 (4H, t) ; 1,08 (6H, d) ppm.

**Exemple 3 (composé n° 7) : 6-(4-fluorophényl)-2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)-5-(2-méthylpyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole**



Un mélange de 0,235 g (0,500 mmole) de 6-(4-fluorophényl)-5-iodo-2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, de 0,326 g (1 mmole) de carbonate de césium, de 0,137g (1 mmole) l'acide 2-picolin-4-yl-boronique (CAS 579476-63-4) et 0,041 g (0,05 mmoles) de chlorure de 1,1'-

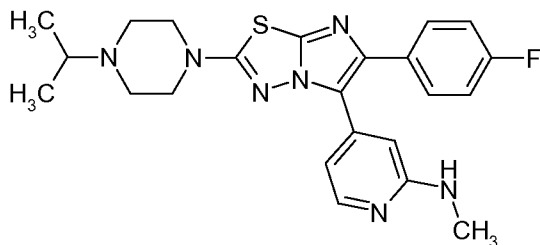
5 bis(diphénylphosphino)ferrocène palladium (CAS 124268-93-5) dans un mélange de 2,7 ml de tétrahydrofurane et de 0,3 ml d'eau est chauffé à 100 °C pendant 24 heures dans un tube scellé. Après refroidissement, le contenu du tube est repris avec de l'eau et le produit est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite.

10 Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur une colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane puis avec un gradient d'acétate d'éthyle pour donner 0,055 g de 6-(4-fluorophényl)-2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)-5-(2-méthylpyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole.

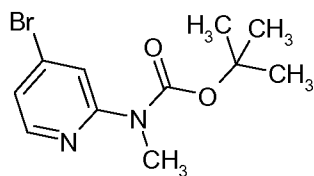
15 PF : 183,8 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 8,46 (1H, d) ; 7,54 (2H, dd) ; 7,40 (1H, s) ; 7,34 (1H, d) ; 7,03 (2H, t) ; 3,51 (4H, t) ; 2,79 (1H, m, CH) ; 2,66 (4H, t) ; 2,53 (3H, s, CH<sub>3</sub>) ; 1,07 (6H, d) ppm.

20 **Exemple 4 (composé n°8): 4-(6-(4-fluorophényl)-2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl)-*N*-méthylpyridin-2-amine**



4.1. 4-(4-Bromopyridin-2-yl)méthylcarbamate de *tert*-butyle (CAS 946000-13-1)



25

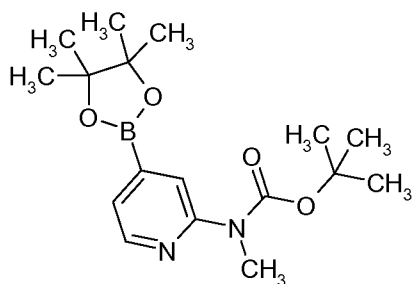
A une suspension de 0,53 g (13 mmoles) d'hydrure de sodium (60% dans l'huile) dans 50 ml de diméthylformamide anhydre à 0°C, on additionne par portion 3,00 g (11,0 mmoles) de (4-bromopyridin-2-yl)carbamate de *tert*-butyle (CAS 207799-10-8). Le mélange est agité entre 0 et 10°C pendant 1heure puis on ajoute goutte à

30 goutte en refroidissant à 0°C, 1,79 g (12,6 mmoles) d'iodure de méthyle (CAS74-88-

4) dilué dans 2 à 5 ml de diméthylformamide. La réaction est laissée sous agitation pendant 18 heures à température ambiante puis le mélange est versé sur une solution saturée de chlorure de sodium et le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner 3,1 g d'huile jaune qui est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de 20% d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane pour donner 2,85 g de (4-bromopyridin-2-yl)méthylcarbamate de *tert*-butyle sous forme d'huile incolore.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ : 8,30 (d, 1H) ; 8,00 (s, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 3,30 (s, 3H) ; 1,50 (s, 9H) ppm.

4.2. Méthyl [4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de *tert*-butyle



15

A un mélange sous argon de 2,80 g (9,75 mmoles) de (4-bromopyridin-2-yl)méthylcarbamate de *tert*-butyle, de 4,95 g (19,5 mmoles) de bis(pinacolato)diboron (CAS 73183-34-3) et de 3,16 g (32,2 mmoles) d'acétate de potassium dans 30 ml de diméthylformamide, on additionne 0,64 g (0,78 mmoles) de complexe de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène-dichloropalladium (II) et de dichlorométhane (PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (CAS 95464-05-4), puis le mélange est chauffé à 85°C pendant 2 heures. Le mélange est ensuite versé dans de l'eau et le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner 6,5 g d'huile brune. Celle-ci est reprise dans de l'éther di-*isopropylique* et traitée avec du noir animal à reflux du solvant pendant 5 minutes pour donner 5,7 g d'huile après filtration sur Büchner et évaporation du solvant sous pression réduite. Le résidu est repris et agité pendant 5 minutes avec un mélange de 30 ml d'acétate d'éthyle et de 70 ml de soude 1 N aqueux. La phase aqueuse est séparée puis neutralisée par ajout d'une solution d'acide chlorhydrique aqueux. Le produit est alors extrait avec du dichlorométhane, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner 2,45 g

20

25

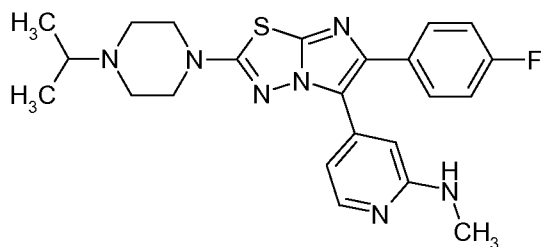
30

de [4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]méthylcarbamate de *tert*-butyle sous forme d'huile orangée qui cristallise lentement.

PF : 108-112°C

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ : 8,30 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 3,30 (s, 3H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,30 (s, 12 H) ppm.

4.3. 4-(6-(4-fluorophényl)-2-(4-*isopropyl*pipérazin-1-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl)-*N*-méthylpyridin-2-amine



10

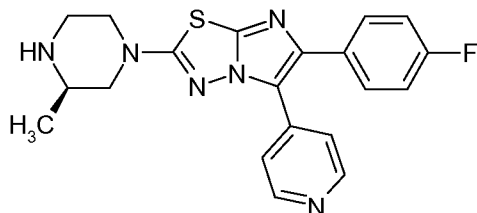
- Un mélange de 0,235 g (0,500 mmole) de 6-(4-fluorophényl)-5-iodo-2-(4-*isopropyl*pipérazin-1-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, de 0,326 g (1 mmole) de carbonate de césium, de 0,334 g de [4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]méthylcarbamate de *tert*-butyle (1,00 mmole) et de 0,041 g (0,05
- 15 mmoles) de chlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène palladium (CAS 124268-93-5) dans un mélange de 2,7 ml de tétrahydrofurane et de 0,3 ml d'eau est chauffé à 100 °C pendant 24 heures dans un tube scellé. Après refroidissement, le contenu du tube est repris avec de l'eau et le produit est extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le
- 20 solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur une colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane puis avec un gradient d'acétate d'éthyle. Le (4-{6-(4-fluorophényl)-2-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl}pyridin-2-yl)méthylcarbamate de *tert*-butyle ainsi obtenu est traité avec une solution de 2 ml de dichlorométhane et
- 25 de 0,2 ml d'acide trifluoroacétique pendant 26 heures. Le mélange est ensuite basifié dans une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et le produit est extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est alors purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice, en éluant avec un
- 30 gradient d'acétate d'éthyle dans du dichlorométhane pour donner 0,075 g de 4-(6-(4-fluorophényl)-2-(4-*isopropyl*pipérazin-1-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl)-*N*-méthylpyridin-2-amine.

PF : 205,0 °C

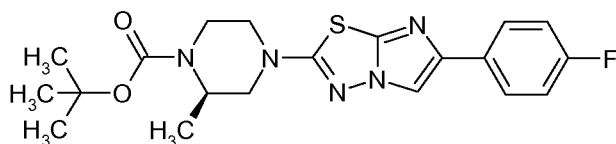
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 8,08 (1H, d) ; 7,60 (2H, dd) ; 7,04 (2H, t) ; 6,82 (1H, d) ; 6,70 (1H, s) ; 4,72 (1H, d) ; 3,52 (4H, t) ; 2,87 (3H, d) ; 2,80 (1H, m) ; 2,66 (4H, t) ; 1,08 (6H, d) ppm

5

**Exemple 5 (composé n°2) : 6-(4-Fluorophényl)-2-(3(R)-méthylpipérazin-1-yl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole**



10 5.1. (R)-4-[6-(4-Fluorophényl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-2-méthylpipérazine-1-carboxylate de tert-butyle

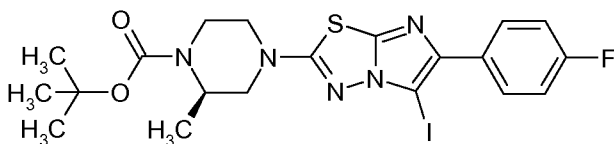


A un mélange de 0,298 g (1,00 mmole) de 2-bromo-6-(4-fluorophényl)imidazo[2,1-  
15 *b*][1,3,4]thiadiazole, de 0,212 g (2,00 mmoles) de carbonate de sodium, de 0,011 g  
(0,05 mmole) d'acétate de palladium (CAS 3375-31-3) et de 0,029 g (0,05 mmole)  
de 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène (CAS 161265-03-8) sous  
argon, on ajoute 0,300 g (1,5 mmole) de 2(R)-méthylpipérazinecarboxylate de *tert*-  
butyle (CAS 170033-47-3)) et 3 ml de 1,4-dioxane. Le mélange est chauffé à 100  
20 °C pendant 16 heures dans un tube scellé. Après refroidissement, le solvant est  
élevaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur  
colonne d'alumine en éluant avec du dichlorométhane pour donner 0,407 g (R)-4-[6-  
(4-fluorophényl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-2-méthylpipérazine-1-  
carboxylate de *tert*-butyle.

25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 7,75 (2H, dd) ; 7,71 (1H, s) ; 7,10 (2H, t) ; 4,45 (1H, bs) ; 3,17-  
4,05 (6H, m) ; 1,52 (9H, s) ; 1,29 (3H, d) ppm

30 5.2. (R)-4-(6-(4-Fluorophényl)-5-iodoimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2-méthylpipérazine-1-carboxylate de tert-butyle

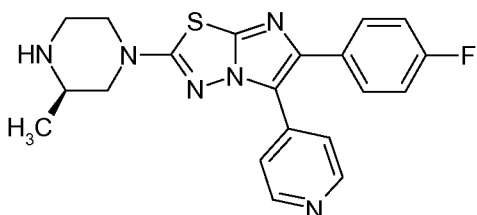


Le mélange de 4,04 g (9,68 mmoles) de (*R*)-4-[6-(4-fluorophényl)imidazo[2,1-  
 5 *b*][1,3,4]thiadiazol-2-yl]-2-méthylpipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle et de 4,36 g  
 (19,4 mmoles) de *N*-iodosuccinimide dans 65 ml d'acétonitrile est agité 30 heures à  
 température ambiante. Le solvant est évaporé à sec et le résidu est alors purifié par  
 chromatographie sur une colonne d'alumine en éluant avec du dichlorométhane  
 pour donner 4,9 g de (*R*)-4-(6-(4-fluorophényl)-5-iodoimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-  
 2-yl)-2-méthylpipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle.

10

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 7,96 (2H, dd) ; 7,15 (2H, t) ; 4,47 (1H, bs) ; 3,89-4,07 (2H, m) ;  
 3,22-3,48 (4H, m) ; 1,53 (9H, s) ; 1,31 (3H, d) ppm

5.3. 6-(4-Fluorophényl)-2-(3(*R*)-méthylpipérazin-1-yl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-  
 15 *b*][1,3,4]thiadiazole



Un mélange de 0,272 g (0,500 mmole) de (*R*)-4-(6-(4-fluorophényl)-5-  
 iodoimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2-méthylpipérazine-1-carboxylate de *tert*-  
 butyle, de 0,326 (1,00 mmole) de carbonate de césium, de 0,205 g de 4-(4,4,5,5-  
 20 tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (1,00 mmole) et 0,041 g (0,05 mmoles)  
 de chlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène palladium (CAS 124268-93-5)  
 dans un mélange de 2,7 ml de tétrahydrofurane et de 0,3 ml d'eau est chauffé à 100  
 °C pendant 24 heures dans un tube scellé. Après refroidissement, le contenu du  
 tube est repris avec de l'eau et le produit est extrait au dichlorométhane. La phase  
 25 organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant est évaporé sous  
 pression réduite. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur une colonne  
 de silice en éluant avec du dichlorométhane puis avec un gradient d'acétate  
 d'éthyle. Le (*R*)-4-(6-(4-fluorophényl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-  
 2-yl)-2-méthylpipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle intermédiaire est traité avec  
 30 une solution de 3 ml de dichlorométhane et de 0,3 ml d'acide trifluoroacétique  
 pendant 4 heures. Le mélange est basifié dans une solution aqueuse saturée de

carbonate de sodium et le produit est extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est alors purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice, en éluant avec un gradient d'acétate d'éthyle dans le  
5 dichlorométhane pour donner 0,097 g de 6-(4-fluorophényl)-2-(3(R)-méthylpipérazin-1-yl)-5-(pyridin-4-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole.

PF : 208,2 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 8,60 (2H, d) ; 7,57 (4H, m) ; 7,07 (2H, t) ; 3,75 (2H, t) ; 2,77-3,68 (5H, m) ; 1,86 (1H, s) ; 1,19 (3H, d) ppm.

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans ce tableau :

- 15 - la colonne "PF°C", renseigne les points de fusion des produits en degrés Celsius. "déc." signifie décomposition du produit lors de la mesure du point de fusion,  
- dans la colonne "Sel" « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate et le rapport entre parenthèses est le rapport (acide:base), « HBr » représente un composé sous forme bromhydrate et le rapport entre parenthèse est le rapport  
20 (acide : base), le signe « - » signifie que le composé se présente sous forme base,  
- la colonne [α]<sub>d</sub> renseigne le résultat d'analyse du pouvoir rotatoire des composés du tableau à la longueur d'onde de 589 nM, le solvant indiqué entre parenthèses correspond au solvant employé pour réaliser la mesure du pouvoir rotatoire en degrés et la lettre « c » indique la concentration du solvant en g/100 ml. « N.A. »  
25 signifie que la mesure du pouvoir rotatoire n'est pas applicable,  
- la colonne "(M+H)" renseigne la masse de l'ion moléculaire observée lors de l'analyse des produits par LC-MS (liquid chromatography coupled to Mass Spectroscopy) réalisée sur un appareil Agilent LC-MSD Trap en mode ESI positif ou par MS (Mass Spectroscopy) sur un appareil Autospec M (EBE) en utilisant la  
30 technique DCI-NH<sub>3</sub>,  
- « F- » signifie fluoro,  
- « CH<sub>3</sub>- » signifie méthyle,  
« CH<sub>3</sub>OH » signifie méthanol,  
- « CH<sub>3</sub>O- » signifie méthoxy,  
35 - « CH<sub>3</sub>NH- » signifie méthyl-amino,  
- « Ph- » signifie phényle ;

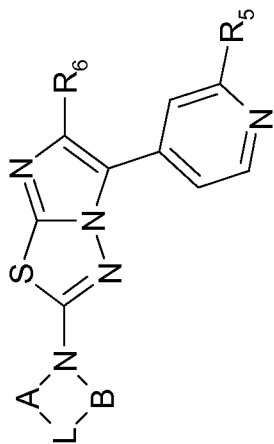


TABLEAU 1

N°	-N-A-L-B-	R <sub>6</sub>	R <sub>5</sub>	Sel	PF (°C)	[α] <sub>d</sub>	M+H
1	Pipérazin-1-yl	4-F-Ph-	H	-	233-235	N.A.	381
2	(3 <i>R</i> )-3-Méthyl-pipérazin-1-yl	4-F-Ph-	H	-	208,2	+ 21,3 (c= 1 ; CH <sub>3</sub> OH)	395
3	(3 <i>R</i> )-3-Méthyl-pipérazin-1-yl	4-F-Ph-	CH <sub>3</sub> -	-	184,1	+ 20,6 (c= 1,006 ; CH <sub>3</sub> OH)	409
4	(3 <i>R</i> )-3-Méthyl-pipérazin-1-yl	4-F-Ph-	CH <sub>3</sub> -NH-	-	220,8	+ 17,8 (c= 1,01 ; CH <sub>3</sub> OH)	424

N°	-N-A-L-B-	R <sub>6</sub>	R <sub>5</sub>	Sel	PF (°C)	[α] <sub>d</sub>	M+H
5	(3R)-3-Méthyl-pipérazin-1-yl	4-F-Ph-	CH <sub>3</sub> -O-	-	168,4	+ 13,9 (c= 0,998 ; CH <sub>3</sub> OH)	425
6	4-/sopropyl-pipérazin-1-yl	4-F-Ph-	H-	-	216,1	N.A.	423
7	4-/sopropyl-pipérazin-1-yl	4-F-Ph-	CH <sub>3</sub> -	-	183,8	N.A.	437
8	4-/sopropyl-pipérazin-1-yl	4-F-Ph-	CH <sub>3</sub> -NH-	-	205,0	N.A.	452
9	4-/sopropyl-pipérazin-1-yl	4-F-Ph	CH <sub>3</sub> -O-	-	186-188	N.A.	453
10	3,9-Diaza-spiro[5.5]undéc-9-yl	4-F-Ph-	H-	HCl (3:1)	285-288	N.A.	449

N°	-N-A-L-B-	R <sub>6</sub>	R <sub>5</sub>	Sel	PF (°C)	[α] <sub>d</sub>	M+H
11	2,9-Diaza-spiro[5.5]undéc-9-yl	4-F-Ph-	H-	-	238,3	N.A.	449
12	2,9-Diaza-spiro[5.5]undéc-9-yl	4-F-Ph-	CH <sub>3</sub> -	-	217,5	N.A.	463
13	2,9-Diaza-spiro[5.5]undéc-9-yl	4-F-Ph-	CH <sub>3</sub> -NH-	-	223,3	N.A.	478
14	2,9-Diaza-spiro[5.5]undéc-9-yl	4-F-Ph-	CH <sub>3</sub> -O-	-	179,1	N.A.	479
15	( <i>cis</i> )-Hexahydro-pyrrolo[3,4- <i>c</i> ]pyrrol-2(1 <i>H</i> )-yl	4-F-Ph-	H-	-	218,9	N.A.	407
16	( <i>cis</i> )-Hexahydro-pyrrolo[3,4- <i>c</i> ]pyrrol-2(1 <i>H</i> )-yl	4-F-Ph-	CH <sub>3</sub> -	-	159,3	N.A.	421

N°	-N-A-L-B-	R <sub>6</sub>	R <sub>5</sub>	Sel	PF (°C)	[α] <sub>d</sub>	M+H
17	( <i>cis</i> )-Hexahydro-pyrrolo[3,4- <i>c</i> ]pyrrol-2(1 <i>H</i> )-yl	4-F-Ph-	CH <sub>3</sub> -NH-	-	111-159 déc.	N.A.	436
18	( <i>cis</i> )-Hexahydro-pyrrolo[3,4- <i>c</i> ]pyrrol-2(1 <i>H</i> )-yl	4-F-Ph-	CH <sub>3</sub> -O-	-	183-185	N.A.	437
19	4-Pyrrolidin-1-yl-pipéridin-1-yl	4-F-Ph-	H-	-	214,9	N.A.	449
20	4-Pyrrolidin-1-yl-pipéridin-1-yl	4-F-Ph-	CH <sub>3</sub> -	-	197,4	N.A.	463
21	4-Pyrrolidin-1-yl-pipéridin-1-yl	4-F-Ph-	CH <sub>3</sub> -NH-	-	211-240 déc.	N.A.	478
22	4-Pyrrolidin-1-yl-pipéridin-1-yl	4-F-Ph -	CH <sub>3</sub> -O-	-	177,4	N.A.	479

## Exemples biologiques

La capacité des composés de l'invention à inhiber la phosphorylation de la caséine par les caséine kinase 1 epsilon et delta peut être évaluée selon la procédure  
5 décrite dans le document US20050131012.

Dosage sur Plaque-Filtre-d'ATP-<sup>33</sup>P pour le criblage des inhibiteurs de CK1epsilon :

On mesure l'effet des composés pour inhiber la phosphorylation de la caséine par  
10 l'enzyme caséine kinase 1 epsilon (CK1 epsilon) en utilisant un dosage de la caséine par filtration d'ATP-<sup>33</sup>P in vitro.

La Caséine Kinase 1 epsilon (0,58 mg/ml) est obtenue par des procédés de fermentation et de purification effectués selon des méthodes bien connues de l'Homme du métier ou peut également être obtenue auprès d'Invitrogen  
15 Corporation™ (human CK1 epsilon).

Les composés sont testés à cinq concentrations différentes de manière à générer des CI<sub>50</sub>, c'est à dire la concentration à laquelle un composé est capable d'inhiber l'activité enzymatique de 50%, ou bien l'inhibition en % à une concentration de 10 micromolaires.

20

On prépare des plaques Falcon à fond en « U » en plaçant 5 µL de solutions des composés selon l'invention aux concentrations de 10, 1, 0,1, 0,01 ou 0,001 µM dans différents puits. Les solutions des composés selon l'invention à ces différentes concentrations sont préparées par dilution dans un tampon d'essai (Tris 50 mM pH  
25 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 M, DTT 2 mM et EGTA 1 mM) d'une solution mère dans le DMSO à la concentration de 10 mM. Ensuite, on additionne 5 µL de caséine déphosphorylée à la concentration finale de 0,2 µg/µL, 20 µL de CK1 epsilon à la concentration finale de 3 ng/µL, et 20 µL d'ATP-<sup>33</sup>P à la concentration finale de 0,02 µCi/µL mélangée avec de l'ATP froide (10 µM final - environ 2×10<sup>6</sup> CPM par puits). Le  
30 volume total final d'essai par puits est égal à 50 µL.

La plaque d'essai Falcon® à fond en « U » citée ci-dessus est agitée au vortex, puis incubée à la température ambiante pendant 2 heures. Après 2 heures, la réaction est arrêtée par addition d'une solution glacée de 65 µL d'ATP froid (2 mM) préparée dans du tampon d'essai.

On transfère ensuite 100  $\mu\text{L}$  du mélange réactionnel de la plaque Falcon<sup>®</sup> à fond en U dans des plaques de filtration MAPH Millipore<sup>®</sup>, préalablement imprégnées avec 25  $\mu\text{L}$  de TCA glacé à 100 %.

5 Les plaques de filtration MAPH Millipore sont agitées doucement et on les laisse au repos à la température ambiante pendant au moins 30 minutes pour précipiter les protéines.

Après 30 minutes, les plaques de filtration sont séquentiellement lavées et filtrées avec 2 $\times$ 150  $\mu\text{L}$  de TCA à 20%, 2 $\times$ 150  $\mu\text{L}$  de TCA à 10% et 2 $\times$ 150  $\mu\text{L}$  de TCA à 5% (6 lavages au total par plaque/900  $\mu\text{L}$  par puits).

10 On laisse les plaques sécher pendant une nuit à la température ambiante. Ensuite, on ajoute 40  $\mu\text{L}$  de liquide de scintillation Microscint-20 Packard<sup>®</sup> par puits et les plaques sont fermées de manière étanche. On mesure alors le rayonnement émis par chaque puits pendant 2 minutes dans un compteur à scintillation Topcount NXT Packard<sup>®</sup> où les valeurs de CPM /puits sont mesurées.

15 On détermine l'inhibition en % de la capacité de l'enzyme à phosphoryler le substrat (caséine) pour chaque concentration de composé testé. Ces données d'inhibition exprimées en % sont utilisées pour calculer la valeur de  $\text{CI}_{50}$  pour chaque composé comparativement aux contrôles.

20 Les études cinétiques ont déterminé la valeur de  $K_M$  pour ATP comme étant de 21  $\mu\text{M}$  dans ce système d'essai.

Dans ces conditions, les composés les plus actifs de l'invention présentent des  $\text{CI}_{50}$  (concentration inhibant de 50 % l'activité enzymatique de la Caséine Kinase 1 Epsilon ou Caséine Kinase 1 Delta) comprises entre 1 nM et 500 nM

25

Le tableau 2 ci-dessous présente les  $\text{CI}_{50}$  d'inhibition de la phosphorylation de la Caséine Kinase 1 Epsilon pour quelques composés selon l'invention.

**Tableau 2**

30

Composé N°	CK1 epsilon $\text{CI}_{50}$ (nM)
1	40
4	126
12	128
17	134
19	155

La capacité des composés de l'invention à inhiber la phosphorylation de la caséine par les caséines kinases 1 epsilon et delta peut être évaluée en utilisant un test de fluorescence FRET (« transfert d'énergie entre molécules fluorescentes », de l'anglais « Fluorescence Resonance Energy Transfert ») à partir du kit « Z'Lyte™  
5 kinase assay Kit » (référence PV3670 ; Invitrogen Corporation™) selon les instructions du fournisseur.

Les Caséines Kinases 1 utilisées sont obtenues chez Invitrogen Corporation (human CK1 epsilon PV3500 et human CK1 delta PV3665).

10

Un peptide substrat, marqué à ses deux extrémités par un groupe fluorophore donneur (la coumarine) et un groupe fluorophore accepteur (la fluorescéine) constituant un système FRET est phosphorylé en présence d'ATP par la caséine kinases 1 epsilon ou delta en présence de concentrations croissantes de composés  
15 de l'invention.

Le mélange est traité au moyen d'une protéase site spécifique coupant spécifiquement le peptide substrat pour former deux fragments fluorescents présentant un grand ratio d'émission par fluorescence.

La fluorescence observée est donc reliée à la capacité des produits de l'invention à  
20 inhiber la phosphorylation du peptide substrat par la caséine kinase 1 epsilon ou de la caséine kinase 1 delta.

Les composés de l'invention sont mis en solution à des concentrations différentes à partir d'une solution mère à 10 mM dans le DMSO diluée dans un tampon contenant  
25 50 mM HEPS, pH 7,5, 1 mMEGTA, 0,01% Brij-35, 10 mM MgCl pour la caséine kinase 1 epsilon et supplémenté avec Trizma Base (50 mM), pH 8,0 et NaN3 (0,01% finaux) pour la caséine kinase 1 delta.

La phosphorylation du peptide substrat SER/THR 11 obtenu chez Invitrogen Corporation™ est réalisée à la concentration finale de 2 µM. La concentration en  
30 ATP est de 4 fois le  $K_M$ , celui-ci étant de 2 µM pour la caséine kinase 1 epsilon et de 4 µM pour la caséine kinase 1 delta.

La mesure de la fluorescence émise est mesurée aux longueurs d'onde de 445 et 520 nm (excitation à 400 nm).

Dans ces conditions, les composés les plus actifs de l'invention présentent des  $CI_{50}$   
35 (concentration inhibant de 50 % l'activité enzymatique de la Caséine Kinase 1 Epsilon ou Caséine Kinase 1 Delta) comprises entre 1 nM et 500 nM.

Protocoles expérimentaux de dosage circadien cellulaire

Des cultures de fibroblastes Mper1-luc Rat-1 (P2C4) ont été réalisées en divisant les cultures tous les 3-4 jours (environ 10-20 % de confluence) sur des flacons de culture de tissus en polystyrène dégazés de 150 cm<sup>2</sup> (Falcon® # 35-5001) et maintenues en milieu de croissance [EMEM (Cellgro #10-010-CV) ; sérum bovin fœtal à 10 % (FBS; Gibco #16000-044) ; et 50 I.U./ml de pénicilline-streptomycine (Cellgro #30-001-C1)] à 37°C et sous CO<sub>2</sub> 5 %.

Des cellules issues de cultures de fibroblastes Rat-1 à 30-50 % de confluence telle que décrite ci-dessus ont été co-transfectées avec des vecteurs contenant le marqueur de sélection pour la résistance à la Zéocine pour une transfection stable et un gène rapporteur de la luciférase dirigé par le promoteur mPer-1. Après 24 à 48 heures, les cultures ont été divisées sur des plaques de 96 puits et maintenues en milieu de croissance additionné de 50 à 100 µg/ml de Zéocine (Invitrogen® #45-0430) pendant 10-14 jours. Les transfectants stables résistant à la Zéocine ont été évalués pour l'expression du rapporteur en ajoutant au milieu de croissance de la luciférine 100 µM (Promega® #E1603®) et en dosant l'activité de la luciférase sur un compteur à scintillation TopCount® (Packard Modèle #C384V00). Les clones de cellule Rat-1 exprimant aussi bien la résistance à la Zéocine que l'activité de la luciférase dirigée par mPer1 ont été synchronisés par choc au sérum avec du sérum de cheval à 50 % [HS (Gibco® #16050-122)] et l'activité du rapporteur circadien a été évaluée. Le clone P2C4 de fibroblastes Mper1-luc Rat-1 a été sélectionné pour l'essai du composé.

Des fibroblastes Mper1-luc Rat-1 (P2C4) à 40-50 % de confluence obtenus selon le protocole décrit précédemment ont été étalés sur des plaques de culture de tissu opaques de 96 puits (Perkin Elmer® #6005680). Les cultures sont maintenues en milieu de croissance additionné de 100 µg/ml de Zéocine (Invitrogen #45-0430). jusqu'à ce qu'elles aient atteint 100 % de confluence (48 à 72 h). Les cultures ont ensuite été synchronisées avec 100 µL de milieu de synchronisation [EMEM (Cellgro #10-010-CV) ; 100 I.U. /ml de pénicilline-streptomycine (Cellgro #30-001-C1) ; HS à 50% (Gibco #16050-122)] pendant 2 heures à 37°C et sous CO<sub>2</sub> 5%. Après synchronisation, les cultures ont été rincées avec 100 µL d'EMEM (Cellgro #10-010-CV) pendant 10 minutes à température ambiante. Après rinçage, le milieu a été remplacé par 300 µL de milieu indépendant de CO<sub>2</sub> [CO<sub>2</sub>] (Gibco #18045-088) ; L-glutamine 2 mM (Cellgro #25-005-C1) ; 100 U.I./ml de pénicilline-streptomycine (Cellgro #30-001-C1) ; luciférine 100 µM (Promega #E 1603)]. Les composés de

l'invention testés pour les effets circadiens ont été ajoutés à du milieu indépendant de CO<sub>2</sub> dans du DMSO à 0,3 % (concentration finale). Les cultures ont été fermées immédiatement de manière étanche avec du film TopSeal-A<sup>®</sup> (Packard #6005185) et transférées pour la mesure de l'activité de luciférase.

5 Après synchronisation, les plaques d'essai ont été maintenues à 37°C dans une étuve de culture de tissu (Forma Scientific Modèle #3914). L'activité de luciférase *in vivo* a été estimée en mesurant l'émission relative de lumière sur un compteur à scintillation TopCount (Packard Modèle #C384V00).

L'analyse de périodes a été effectuée en déterminant l'intervalle entre les minimums  
10 d'émission relative de lumière sur plusieurs jours, ou par transformation de Fourier. Les deux méthodes ont produit une estimation de période pratiquement identique sur une gamme de périodes circadiennes. La puissance est rapportée en CE Delta (t+1h), qui est présentée comme la concentration micromolaire efficace qui a induit un prolongement de la période de 1 heure. Les données ont été analysées par  
15 ajustement d'une courbe hyperbolique aux données exprimées en changement de période (ordonnée) en fonction de la concentration du composé à tester (abscisse) dans le logiciel XLfit™ et la CE Delta (t+1h) a été interpolée à partir de cette courbe.

Le tableau 3 ci-dessous présente les CE Delta (t+1h) pour quelques composés  
20 selon l'invention.

**Tableau 3**

Composé n°	CE Delta (t+1h) (nM)
1	190-394
4	283
12	113
17	26
19	4

En inhibant les enzymes CK1epsilon et/ou de CK1delta, les composés objets de  
25 l'invention modulent la rythmicité circadienne, et peuvent être utiles pour le traitement des désordres liés au rythme circadien.

Les composés selon l'invention peuvent notamment être utilisés pour la préparation  
30 d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les désordres du sommeil ; les troubles du rythme circadien, tels que notamment ceux dus au décalage horaire, au travail posté.

Parmi les troubles du sommeil, on distingue notamment les troubles primaires du sommeil tels que la dyssomnie, par exemple l'insomnie primaire ; la parasomnie, l'hypersomnie, par exemple la somnolence excessive ; la narcolepsie ; les troubles du sommeil liés à l'apnée du sommeil ; les troubles du sommeil liés au rythme circadien et les dyssomnies non spécifiées par ailleurs ; les troubles du sommeil associés à des troubles médicaux/psychiatriques.

Les composés objets de l'invention provoquent également un déplacement de la phase circadienne et une telle propriété peut être utile dans le cadre d'une monothérapie ou une thérapie combinée potentielle cliniquement efficace pour les troubles de l'humeur.

Parmi les troubles de l'humeur, on distingue notamment les troubles dépressifs, par exemple la dépression unipolaire, les troubles bipolaires, les troubles de l'humeur dus à une affection médicale générale ainsi que les troubles de l'humeur induits par des substances pharmacologiques.

Parmi les troubles bipolaires, on distingue notamment les troubles bipolaires I et troubles bipolaires II, et notamment les troubles affectifs saisonniers.

Les composés objets de l'invention modulant la rythmicité circadienne, peuvent être utiles dans le traitement des troubles anxieux et dépressifs dus en particulier à une altération sur la sécrétion de CRF.

Parmi les troubles dépressifs, on distingue notamment les troubles dépressifs majeurs, troubles dysthymiques, les troubles dépressifs non spécifiés par ailleurs.

Les composés objets de l'invention modulant la rythmicité circadienne, peuvent être utiles pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les maladies liées à la dépendance à des substances d'abus telles que la cocaïne, la morphine, la nicotine, l'éthanol, le cannabis.

En inhibant la caséine kinase 1 epsilon et/ou la caséine kinase 1 delta, les composés selon l'invention peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments, notamment pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter des maladies reliées à l'hyperphosphorylation de la protéine tau, notamment la maladie d'Alzheimer.

Ces médicaments trouvent également leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement ou la prévention des maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules et en particulier des cellules tumorales.

- 5 Comme inhibiteur de la prolifération des cellules tumorales, ces composés sont utiles dans la prévention et le traitement des tumeurs liquides telles que les leucémies, des tumeurs solides à la fois primaires et métastatiques, des carcinomes et cancers, en particulier : cancer du sein ; cancer du poumon ; cancer de l'intestin grêle, cancer du colon et du rectum ; cancer des voies respiratoires, de
- 10 l'oropharynx et de l'hypopharynx ; cancer de l'œsophage ; cancer du foie, cancer de l'estomac, cancer des canaux biliaires, cancer de la vésicule biliaire, cancer du pancréas ; cancers des voies urinaires y compris rein, urothélium et vessie; cancers du tractus génital féminin y compris cancer de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires, chloriocarcinome et trophoblastome; cancers du tractus génital masculin y
- 15 compris cancer de la prostate, des vésicules séminales, des testicules, tumeurs des cellules germinales; cancers des glandes endocrines y compris cancer de la thyroïde, de l'hypophyse, des glandes surrénales ; cancers de la peau y compris hémangiomes, mélanomes, sarcomes, incluant le sarcome de Kaposi ; tumeurs du cerveau, des nerfs, des yeux, des méninges, incluant astrocytomes, gliomes,
- 20 glioblastomes, rétinoblastomes, neurinomes, neuroblastomes, schwannomes, méningiomes ; tumeurs malignes hématopoïétiques ; leucémies, (Acute Lymphocytic Leukemia (ALL), Acute Myeloid Leukemia (AML), Chronic Myeloid Leukemia (CML), Chronic lymphocytic leukemia (CLL)) chloromes, plasmocytomes, leucémies des cellules T ou B, lymphomes non hodgkiniens ou hodgkiniens,
- 25 myélomes, hémopathies malignes diverses.

Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés pour la préparation de médicaments, notamment pour la préparation d'un médicament destiné à

30 prévenir ou à traiter les maladies inflammatoires, telles que notamment les maladies inflammatoires du système nerveux central comme la sclérose en plaque, encéphalite, myélite et encéphalomyélite et autres maladies inflammatoires comme les pathologies vasculaires, l'athérosclérose, les inflammations des articulations, l'arthrose, l'arthrite rhumatoïde.

35 Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments inhibiteurs de la caséine kinase 1 epsilon et/ou de la caséine kinase 1 delta.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I).

5

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

15

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intra trachéale, intra nasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

20

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intra trachéale, intraoculaire, intra nasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

25

30

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

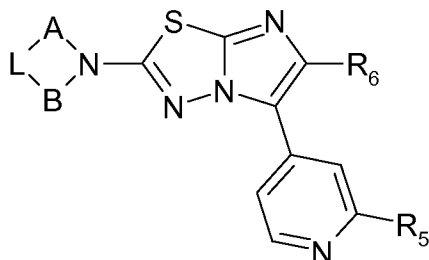
5	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
10	Stéarate de magnésium	3,0 mg

Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,1 à 20 mg/kg, en une ou plusieurs prises.

15 Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

20 La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

## 5 1. Composé répondant à la formule générale (I)



dans laquelle

10 - R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-3</sub> alkyle, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, ou C<sub>1-3</sub> alkyloxy ;

- R<sub>6</sub> représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes C<sub>1-6</sub> alkyle ; C<sub>1-6</sub> alkyloxy ;

15 - A représente un groupe C<sub>1-7</sub>-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R<sub>a</sub> ;

- B représente un groupe C<sub>1-7</sub>-alkylène éventuellement substitué par un groupe R<sub>b</sub> ;

20 - L représente soit un atome d'azote éventuellement substitué par un groupe R<sub>c</sub> ou R<sub>d</sub>, soit un atome de carbone substitué par un groupe R<sub>e1</sub> et un groupe R<sub>d</sub> ou deux groupes R<sub>e2</sub> ;

les atomes de carbone de A et de B étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R<sub>f</sub> identiques ou différents l'un de l'autre ;

25

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> et R<sub>c</sub> sont définis tels que :

deux groupes R<sub>a</sub> peuvent former ensemble un groupe C<sub>1-6</sub>-alkylène ;

R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C<sub>1-6</sub>-alkylène ;

R<sub>a</sub> et R<sub>c</sub> peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C<sub>1-6</sub>-alkylène ;

30 R<sub>b</sub> et R<sub>c</sub> peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C<sub>1-6</sub>-alkylène ;

$R_d$  représente un groupe choisi parmi l'atome d'hydrogène et les groupes  $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{1-6}$ -alkylthio- $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{1-6}$ -alkyloxy- $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{1-6}$ -fluoroalkyle, hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyle ;

- 5  $R_{e1}$  représente un groupe  $-NR_3R_4$  ou une monoamine cyclique comportant éventuellement un atome d'oxygène, la monoamine cyclique étant éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome de fluor et les groupes  $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{1-6}$ -alkyloxy, hydroxyle ;
- 10 Deux  $R_{e2}$  forment avec l'atome de carbone qui les porte une monoamine cyclique comportant éventuellement un atome d'oxygène, cette monoamine cyclique étant éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes  $R_f$  identiques ou différents l'un de l'autre ;
- 15  $R_f$  représente un groupe  $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle- $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{1-6}$ -alkyloxy- $C_{1-6}$ -alkyle, hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyle,  $C_{1-6}$ -fluoroalkyle ;

$R_3$  et  $R_4$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-4}$  alkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle- $C_{1-6}$ -alkyle ;

20

$R_7$  et  $R_8$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-3}$  alkyle ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

-  $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-3}$ -alkyle,  $-NR_7R_8$ ,  $C_{1-3}$  alkyloxy ;

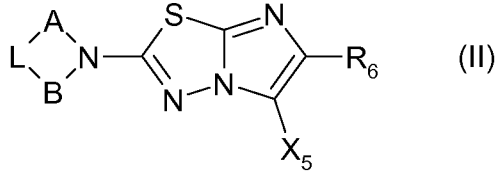
-  $R_6$  représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène ;

30 - l'amine cyclique formée par  $-N-A-L-B-$  représente un groupe choisi parmi les groupes pipérazinyle, hexahydropyrrolo-pyrrolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes méthyle, isopropyle ; ou  $-N-A-L-B-$  représente un groupe diazaspiro-undécyle ; ou un groupe pipéridinyle, éventuellement substitué par un groupe pyrrolidinyle ;

35 -  $R_7$  et  $R_8$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-3}$  alkyle ;

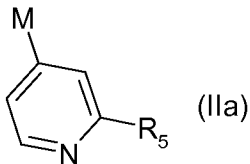
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

3. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (II)



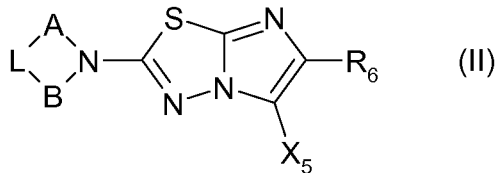
5

Dans laquelle A, L, B et R<sub>6</sub> sont définis selon la revendication 1 et X<sub>5</sub> représente un halogène choisi parmi le brome ou l'iode, avec un composé de formule générale (IIa)



10 dans laquelle R<sub>5</sub> est défini selon la revendication 1 et M représente un groupe trialkylstannyle, dihydroxyboryle ou dialkyloxyboryle.

4. Composé de formule générale (II)



15 dans laquelle A, L, B et R<sub>6</sub> sont définis selon la revendication 1 et X<sub>5</sub> représente un halogène choisi parmi le brome ou l'iode.

5. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

20

6. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

25

7. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des désordres du sommeil, des troubles du rythme circadien.
- 5 8. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des troubles bipolaires.
9. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des  
10 revendications 1 ou 2, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des maladies liées à la dépendance à des substances d'abus.
10. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des  
15 revendications 1 ou 2, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des maladies reliées à l'hyperphosphorylation de la protéine tau.
11. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des  
20 revendications 1 ou 2, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules.
12. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 11, caractérisé en ce que les cellules sont des cellules tumorales.
- 25 13. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des maladies inflammatoires.