

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/118475 A3

(43) Date de la publication internationale
1 octobre 2009 (01.10.2009)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :
C07F 15/00 (2006.01) **A61K 31/4164** (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

Scientifique, 3, rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/000220

(74) Mandataire : **LE PENNEC, Magali**; Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 PARIS (FR).

(22) Date de dépôt international :
2 mars 2009 (02.03.2009)

(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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
08/01155 3 mars 2008 (03.03.2008) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE** [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (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, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

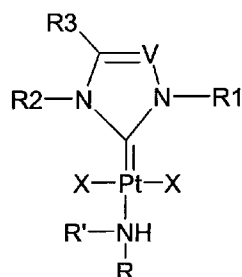
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
MAILLIET, Patrick [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 PARIS (FR). **MARINETTI, Angela** [FR/FR]; c/o Centre National De La Recherche Scientifique, 3, rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR). **SKANDER, Myriem** [FR/FR]; c/o Centre National De La Recherche

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : PLATINUM-N-HETEROCYCLIC CARBENE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS PLATINE - CARBENE N-HETEROCYCLIQUE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract : The invention relates to the platinum N-heterocycle derivatives of general formula (I) in which - R₁ and/or R₂ are, independently of one another, an aryl or aralkyl group, each optionally substituted, a linear or branched C1-C6 alkyl group, a monocyclic C3-C7 cycloalkyl group or a linear or branched C2-C6 alkenyl group, - or else R' is a hydrogen atom and R is a group selected from the following groups: cycloalkyl or heterocycloalkyl, which is monocyclic or bicyclic and has from 3 to 8 carbon atoms, or benzyl, which is optionally substituted, - or else R and R' form, together with NH, a C3-C8 monocyclic or bicyclic heterocycloalkyl, - V is a nitrogen atom or a C-R₄ radical, - R₃ and/or R₄ are hydrogen or a phenyl group or R₃ and R₄ may also together form a C3-C6 alkylene radical or a C3-C6 heteroalkylene radical with one or more nitrogenous heteroatoms, it being possible for the carbon atoms of the heteroalkylene radical to be modified in the form of a carbonyl radical, - X is iodine, bromine, chlorine or a nitrate (-ONO₂) group.

(57) Abrégé : L'invention concerne les dérivés de platine N-hétérocycle, de formule générale formule (I) dans laquelle - R₁ et/ou R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe aryle ou aralkyle chacun éventuellement substitué, un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié, cycloalkyle monocyclique

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/118475 A3

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale :

19 novembre 2009

en C3-C7, alkényle en C3-C6 linéaire ou ramifié - ou bien R' représente un atome d'hydrogène et R représente un groupe choisi parmi les groupes cycloalkyle, hétérocycloalkyle mono ou bicyclique en C3- C8 ou benzyle éventuellement substitué ou bien R et R' forment ensemble avec NH un hétérocycloalkyle en mono ou bicyclique en C3-C8 V représente un atome d'azote ou un radical C-R4 R₃ et/ou R₄ représentent l'hydrogène, un groupe phényle ou R₃ et R₄ peuvent aussi former ensembles un radical alkylène en C3-C6, hétéroalkylène en C3-C6 avec un ou plusieurs hétéroatomes azotés, les atomes de carbones du radical hétéroalkylène pouvant être modifiés sous forme de radical carbonyle - X représente l'iode, le brome, le chlore ou un groupe nitrato (-ON02).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2009/000220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07F15/00 A61K31/4196 A61K31/4164 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07F A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, COMPENDEX, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RAY S ET AL: "Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 20071205 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY US, vol. 129, no. 48, 5 December 2007 (2007-12-05), pages 15042-15053, XP002496248 cited in the application page 15043, columns 1,2 - page 15044, column 1; figure 1; table 1; compound 1A ----- -/--	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 septembre 2009

Date of mailing of the international search report

21/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bareyt, Sébastien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2009/000220

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FANTASIA S ET AL: "Electronic properties of N-heterocyclic carbene (NHC) ligands: Synthetic, structural, and spectroscopic studies of (NHC)platinum(II) complexes" ORGANOMETALLICS 20071119 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY US, vol. 26, no. 24, 19 November 2007 (2007-11-19), pages 5880-5889, XP002496249 figures 1,2; compounds 1-5	1-9
Y	ANDREA BIFFIS *, CRISTINA TUBARO, GABRIELLA BUSCEMI, MARINO BASATO: "Highly Efficient Alkyne Hydroarylation with Chelating Dicarbene Palladium(II) and Platinum(II) Complexes" ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 350, no. 1, 23 November 2007 (2007-11-23), pages 189-196, XP002496250 figure 1; compound 2	1-9
A	GHEZZI ANNARITA ET AL: "Uptake of antitumor platinum(II)-complexes by cancer cells, assayed by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)." JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY, vol. 98, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 73-78, XP002496251 ISSN: 0162-0134 figure 1	1-9
Y	KOVALA-DEMERTZI DIMITRA ET AL: "Platinum(II) and palladium(II) complexes with 2-acetyl pyridine 4N-ethyl thiosemicarbazone able to overcome the cis-platin resistance. Structure, antibacterial activity and DNA strand breakage." BIOMETALS : AN INTERNATIONAL JOURNAL ON THE ROLE OF METAL IONS IN BIOLOGY, BIOCHEMISTRY, AND MEDICINE SEP 2003, vol. 16, no. 3, September 2003 (2003-09), pages 411-418, XP002496252 ISSN: 0966-0844 compounds 1-10	1-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000220

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07F15/00 A61K31/4196 A61K31/4164 A61P35/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07F A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, COMPENDEX, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	RAY S ET AL: "Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 20071205 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY US, vol. 129, no. 48, 5 décembre 2007 (2007-12-05); pages 15042-15053, XP002496248 cité dans la demande page 15043; colonnes 1,2 - page 15044, colonne 1; figure 1; tableau 1; composé 1A. ----- -/--	1-9
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
2 septembre 2009		21/09/2009
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale. Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Bareyt, Sébastien

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FANTASIA S ET AL: "Electronic properties of N-heterocyclic carbene (NHC) ligands: Synthetic, structural, and spectroscopic studies of (NHC)platinum(II) complexes" ORGANOMETALLICS 20071119 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY US, vol. 26, no. 24, 19 novembre 2007 (2007-11-19), pages 5880-5889, XP002496249 figures 1,2; composés 1-5	1-9
Y	ANDREA BIFFIS *, CRISTINA TUBARO, GABRIELLA BUSCEMI, MARINO BASATO: "Highly Efficient Alkyne Hydroarylation with Chelating Dicarbene Palladium(II) and Platinum(II) Complexes" ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 350, no. 1, 23 novembre 2007 (2007-11-23), pages 189-196, XP002496250 figure 1; composé 2	1-9
A	GHEZZI ANNARITA ET AL: "Uptake of antitumor platinum(II)-complexes by cancer cells, assayed by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)." JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY, vol. 98, no. 1, janvier 2004 (2004-01), pages 73-78, XP002496251 ISSN: 0162-0134 figure 1	1-9
Y	KOVALA-DEMERTZI DIMITRA ET AL: "Platinum(II) and palladium(II) complexes with 2-acetyl pyridine 4N-ethyl thiosemicarbazone able to overcome the cis-platin resistance. Structure, antibacterial activity and DNA strand breakage." BIOMETALS : AN INTERNATIONAL JOURNAL ON THE ROLE OF METAL IONS IN BIOLOGY, BIOCHEMISTRY, AND MEDICINE SEP 2003, vol. 16, no. 3, septembre 2003 (2003-09), pages 411-418, XP002496252 ISSN: 0966-0844 composés 1-10	1-9