(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 796 381**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **99 09006**

(51) Int Cl[7] : **C 07 D 513/04,** A 61 K 31/554, A 61 P 35/00, 19/00, 37/00, 9/00 // (C 07 D 513/04, 281:00, 249:00) (C 07 D 513/04, 281:00, 233:64)

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 12.07.99.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 19.01.01 Bulletin 01/03.

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

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *HOECHST MARION ROUSSEL Société anonyme* — FR.

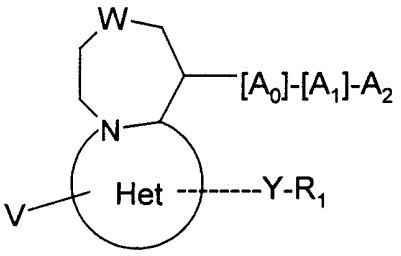
(72) **Inventeur(s) :**

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** HOECHST MARION ROUSSEL.

(54) DERIVES BICYCLIQUES DE THIOAZEPINE OU DE CAPROLACTAME, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES INTERMEDIAIRES DE CE PROCEDE, LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

(57) L'invention a pour objet un dérivé bicyclique de thiazépine ou de caprolactame de formule (I)

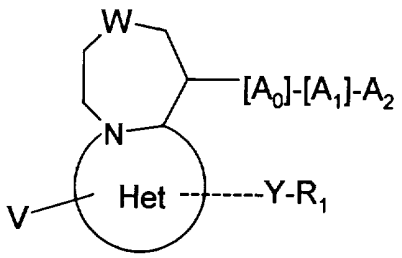


dans laquelle $[A_0]$, $[A_1]$, A_2, V, Y, W et R_1 ont les significations indiquées dans la description, leurs sels et leurs promédicaments. L'invention de plus a pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I), les intermédiaires de ce procédé, leur application à titre de médicaments, notamment comme inhibiteurs du domaine Src SH2 et inhibiteurs de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes, et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

FR 2 796 381 - A1

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés bicycliques de thiazépine ou de caprolactame, leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce procédé, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les contenant.

L'invention a pour objet un dérivé bicyclique de thiazépine ou de caprolactame de formule (I)



dans laquelle Het, $[A_0]$, $[A_1]$, A_2, V, Y, W et R_1 ont les significations indiquées plus bas, leurs sels physiologiquement acceptables et leurs promédicaments. Les composés de formule (I) sont des composés ayant une activité pharmacologique et sont donc utilisables à titre de médicaments. Ce sont notamment des antagonistes du domaine Src SH2 et ils inhibent la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Ils sont donc utiles pour le traitement thérapeutique ou prophylactique de maladies qui sont causées au moins en partie par une augmentation non désirée de la résorption osseuse, par exemple l'ostéoporose. L'invention de plus a pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I), les intermédiaires de ce procédé, leur application, en particulier à titre de médicament et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

Domaine de l'invention

a) L'activité catalytique Tyrosine kinase

L'activité catalytique tyrosine kinase est associée soit à des récepteurs possédant des domaines transmembranaires (EDF, DPGF, c-fms..) soit à des protéines intracellulaires (T.

Hunter, Biochem Soc. Trans; 24, 307-327 (1996). Les tyrosines kinases intracellulaires ("non récepteur") sont réparties en 8 sous familles principalement selon la similarité de séquence de leur domaine catalytique et ont été appelées du nom de leur membre le plus connu (Src, Csk, Btk, Abl, Fak, Syk, Jak, Fsp). A l'intérieur de cette classe de tyrosines kynases intracellulaires, la famille Src contient 9 membres partageant entre eux 70% d'homologie de séquence (Src, Fyn, Yes, Frg, Lyn, Hck, Lck, Blk, Yrd chez les vertébrés).

b)- Protéines de la famille Src

Les protéines de la famille Src partagent une structure commune qui est caractérisée par les éléments suivants : un petit fragment N-terminal impliqué dans l'ancrage à la membrane (appelé parfois aussi SH4), un domaine unique peu conservé (40-70 résidus), un domaine SH3 qui se lie à des séquences riches en prolines (50 résidus), un domaine SH2 impliqué dans la reconnaissance de séquence peptidique spécifiques phosphorylées (100 résidus), un domaine catalytique (tyrosine kinase, 250 résidus) et enfin un court domaine C-terminal impliqué dans la régulation.

c)- Fonction des protéines tyrosines kinases de la famille c-Src

Les protéines tyrosine kinases de la famille c-Src ont des rôles multiples et se chevauchent au niveau de la transduction des signaux impliqués dans toute une série de situations biologiques différentes, notamment, la croissance et la différentiation cellulaire, le contrôle du cycle cellulaire, de la forme et de l'adhésion des cellules ainsi que la régulation des canaux ioniques et des récepteurs neurotransmetteurs.

Tandis que l'expression de la plupart des membres de la famille de Src est limitée au système hématopoïétique, les protéines Src, Fyn et Yes sont exprimées dans un grand nombre de tissus et type cellulaires. Le gène c-Src en particulier

est très largement exprimé dans les neurones, les plaquettes et les ostéoclastes.

d) Résorption osseuse et c-Src

Les fonctions biologiques de plusieurs de ces protéines ont finalement commencé à être mieux comprises avec la réalisation des expériences de knock out. Ainsi Soriano et al (Cell 64, 693-702 (1991)) ont récemment généré une lignée de souris transgénique dont le gène de c-Src n'était pas fonctionnel. L'observation du phénotype des souris homozygotes pour cette mutation a fait apparaître plusieurs faits extrêmement intéressants : elles ne présentaient pas d'anormalité patente au niveau des neurones ou des plaquettes, par contre ces souris étaient toutes atteintes d'une résorption osseuse très diminuée qui donne lieu à des anormalités du squelette (S.N. Popoff et al; Bone 17(5) 437-445 (1995)). Il a ensuite été démontré que ces souris possédaient des ostéoclastes en nombre normal, mais que ces derniers ne possédaient pas de bordure en brosse et n'étaient pas capables de résorption normale dans le test du pit (B.F. Boyce et al. J. Clin. Invest. 90, 1622-27 (1992)).
Donc, seuls les ostéoclastes semblent affectés par la mutation. L'hypothèse est la suivante : dans les neurones, plaquettes et autres cellules dans lesquelles Src exerce une fonction, cette fonction pourrait être prise en charge par un membre très proche de la famille (fyn, lyn ou yes) ; en revanche, cette substitution fonctionnelle n'aurait pas lieu dans les ostéoclastes.

e)- Inhibition de la protéine Src

Dès lors que cette protéine semble essentiellement dans les processus de résorption osseuse et n'apparaît pas vitale pour d'autres fonctions, la demanderesse se propose de trouver de nouveaux composés l'inhibant pour enrayer la résorption osseuse.

Cette inhibition peut s'effectuer soit au niveau du domaine SH2, soit au niveau du domaine SH3 (impliqué dans la reconnaissance et l'interaction avec d'autres protéines), soit au niveau du domaine catalytique (tyrosine kinase).

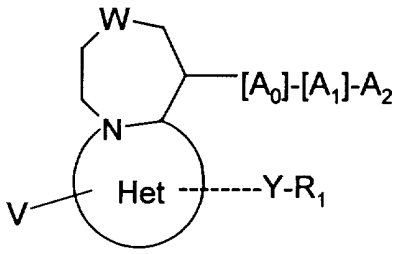
Etat de la technique

Les demandes de brevets suivantes décrivent des composés inhibant la liaison de protéines contenant un domaine SH2 avec une protéine phosphorylée.

WO 98/40093 décrit des dérivés hétérocycliques bicycliques, WO97/12903 décrit des dérivés du phényle, WO97/30079 et WO96/23813 décrivent des dérivés peptidiques, 95/25118 décrit des dérivés de benzodiazépine, EP 727211 et WO 96/24343 décrivent l'utilisation de certains composés spécifiques du domaine SH2 pour traiter la résorption osseuse ainsi que les maladies autoimmunes.

D'autres investigations ont permis de montrer que les dérivés bicycliques thiazépine ou de caprolactame de formule (I) présentent une forte activité comme antagoniste du domaine humain Src SH2 et de la résorption osseuse médiée via les ostéoclastes.

L'invention a pour objet un composé de formule (I)

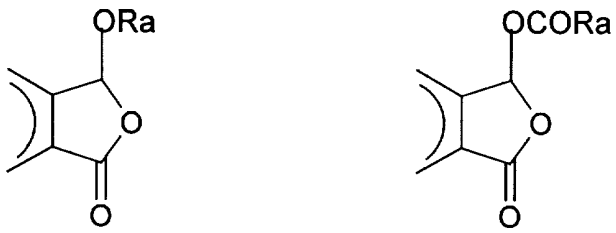


dans laquelle,

- W est représente $-CH_2-$ ou -S-;
- Het représente un aryle hétérocyclique à 5 ou 6 chainons, accolé en position 3 et 4 à la thiazépine et renfermant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O ou S, dans lequel l'atome de soufre peut être substitué par 0, 1 ou 2 atomes d'oxygènes,

- V, lié à un atome de carbone de l'hétérocycle, représente un groupement R_3, OR_3 ou SR_3,
- $[A_0]$ représente un groupement choisi parmi
  $-(C(Ra)(Rb))_n-CO-NRi-$ ou $-(C(Ra)(Rb))_n-NRi-CO-$, n étant égal à 0,1,2 ou 3,
- $[A_1]$ représente un groupement choisi parmi
  $-CH(Z)-(C_1-C_4)$-alkyle-(C_5-C_{14})-aryle-,
  $-CH(Z)-(C_5-C_{14})$-aryle-, $-(C_1-C_4)$-alkyle-(C_5-C_{14})-aryle-, et $-(C_5-C_{14})$-aryle-,
  dans lesquels Z est un atome d'hydrogène, un tétrazole, NRcR'c, NHCORc, CONHRc, $NHCO_2Rc$, NHCONHRc, NHSORc ou $NHSO_2Rc$; les dits radicaux aryles étant substitués ou non substitués par R_2 ou par R'_2;
- A_2 représente un groupement choisi parmi
  $-PO(ORd)(ORe)$, $-OPO(ORd)(ORe)$, $-B(ORd)(ORe)$, $-CRfRgPO(ORd)(ORe)$, $-O-CRfRgPO(ORd)(ORe)$, $-CRfRg-CO_2Rd$, $-O-CRfRg-CO_2Rd$, $-N(CRfRg-CO_2Rd)_2$, $-CO_2Rd$, $-CRfRg-CH_2-CO_2Rd$, $-CRfRgSO_3H$, $-O-CRfRgSO_3H$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHCO-PO(ORd)(ORe)$ et $-CO-PO(ORd)(ORe)$;
- R_3, Ra, Rb, Rc, Rd, Re ou Ri, indépendants les uns des autres, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_8)-alkyle-, (C_3-C_{18})-cycloalkyle-, (C_3-C_{18})-(cycloalkyl)-(C_1-C_8)-alkyle-, (C_5-C_{14})-aryle- ou (C_5-C_{14})-aryl-(C_1-C_4)-alkyle-, les dits radicaux étant substitués ou non substitués par R_2;
- Rf et Rg identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène, un halogène, ORc, NHRc, un radical CO_2Rd, CH_2CO_2Rd, SO_3H, $PO(ORd)(ORe)$ ou tétrazole ;
- éventuellement Ra et Rb forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 6 carbones,
- Y, lié à un atome de carbone de l'hétérocycle, représente un atome C=O, C=S, C=NH ou SO_2;

- R_1 représente un groupement -OH, -ORc, -NRcR'c, (C_1-C_4)-alkyle- ou halogène;
- R_2 représente un groupement (C_1-C_8)-alkyle-, (C_1-C_8)-alkoxy-, hydroxy-(C_1-C_8)-alkyle-, (C_1-C_8)-alkoxy-(C_1-C_8)-alkyle-, (C_1-C_3)-alkylènedioxy-, (C_5-C_{14})-aryle-, (C_5-C_{14})-aryloxy-, (C_5-C_{14})-aryl-(C_1-C_4)-alkyle-, (C_5-C_{14})-aryl-(C_1-C_4)-alkyloxy-, halogène, trihalogénométhyle-, hydroxyle, nitro, formyle, cyano, carboxy, $-CONH_2$, (C_1-C_8)-alkyloxycarbonyle-, amino, -NH-$((C_1-C_4)$-alkyle), $-N((C_1-C_4)alkyle)_2$, -NHCO-(C_1-C_4)-alkyle, -NHCO-(C_5-C_{14})-aryle, -CONH-(C_1-C_4)-alkyle, -CONH-(C_5-C_{14})-aryle, -CO-(C_1-C_4)-alkyle ou -CO-(C_5-C_{14})-aryle;
- R'_2 a les mêmes valeurs que A_2 ;
- éventuellement A_2 et R_2 forment ensemble avec l'aryle qui les porte, l'un des cycles à 5 chaînons suivants :



le trait en pointillé indique que le groupement Y-R_1 est optionnel, lesdits composés de formule (I) étant sous toutes leurs formes isomères possibles, seuls ou en mélange dans un rapport quelconque, ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables et leurs promédicaments (prodrugs).

Tous les radicaux qui peuvent se retrouver plusieurs fois dans les composés de formule (I), par exemple le radical R_2, sont indépendants les uns des autres et peuvent être identiques ou différents.

Les radicaux alkyles peuvent être linéaires ou ramifiés, saturés ou mono- ou poly-insaturés. Ceci s'applique également lorsqu'ils portent un substituant ou lorsqu'ils sont inclus

dans des groupements tels que par exemple alkoxy, alkoxycarbonyle ou aralkyle.

Par (C_1-C_8)-alkyle on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, les n-isomères de ces radicaux, isopropyle, isobutyle, isopentyle, néopentyle, isohexyle, 3-méthylpentyle, 2,3,4-triméthylhexyle, sec-butyle, tert-butyle, tert-pentyle. Parmi les radicaux préférés on peut citer méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, et tert-butyle.

Les radicaux alkylènes bivalents correspondant aux radicaux monovalents cités plus haut sont par exemple les radicaux méthylène, éthylène, 1,3-propylène, 1,2-propylène (=1-méthyléthylène), 2,3-butylène (=1,2-diméthyléthylène), 1,4-butylène, ou 1,6-hexylène.

Les radicaux alkyles insaturés sont par exemple les radicaux alkényles tels que vinyle, 1-propényle, allyle, buténYle, 3-méthyl-2-buténYle ou les radicaux alkynyles tels que éthynyle, 1-propynyle ou propargyle.

Par radicaux alkylène bivalents insaturés on entend les radicaux alkénylène et alkynylène qui peuvent également être linéaires ou ramifiés. Il s'agit par exemple des radicaux vinylène, propénylène, éthynylène ou propynylène.

Les radicaux cycloalkyles peuvent être monocycliques, bicycliques ou tricycliques. Il s'agit par exemple des radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclononyle, cyclodécyle, cycloundécyle, cyclododécyle, cyclotétradécyle ou cyclooctadécyle qui le cas échéant peuvent être substitués par exemple par un alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone. Comme radicaux cycloalkyles substitués, on peut citer le 4 méthylcyclohexyle et le 2,3-diméthylcyclohexyle.

Les radicaux bicycloalkyles et tricycloalkyles peuvent être non substitués ou substitués en toute position, par

exemple par un ou plusieurs groupes oxo et/ou 1 ou plusieurs groupes alkyles identiques ou différents tels que méthyle ou isopropyle et de préférence méthyle. La liaison de jonction du radical bi ou tricyclique peut se situer en toutes positions de la molécule. La liaison peut se situer au niveau de l'atome de carbone ponté ou d'un des autres atomes de carbone. Cette liaison peut présenter également toutes positions du point de vue de la stéréochimie, par exemple exo ou endo. Comme exemple de radicaux bicycloalkyles ou tricycloalkyles, on peut citer le camphanyle, le bornyle, l'adamantyle tel que le 1-adamantyle ou le 2-adamantyle, le caranyle, l'épiisobornyle, l'épibornyle, le norbornyle ou le norpinanyle.

Par halogène on entend fluor, chlore, brome ou iode. Lorsque Rf et Rg représentent un halogène, il s'agit de préférence de fluor.

Par le terme (C_5-C_{14})-aryle on entend

- soit les radicaux (C_5-C_{14})-aryle hétérocycliques (= (C_5-C_{14})-hétéroaryle), dans lesquels les atomes de carbone du cycle sont remplacés par un hétéroatome tel que azote, oxygène ou soufre,
- soit les radicaux (C_6-C_{14})-aryle carbocyclique.

Parmi les radicaux(C_6-C_{14})-aryle carbocycliques, on peut citer le phényle, le naphtyle,le biphénylyle, l'anthryle ou le fluorényle et tout particulièrement le 1-naphtyle, le 2-naphtyle et le phényle. Il s'agit de préférence du phényle.

Sauf indication contraire, les radicaux aryles, en particulier phényle, peuvent être non substitués ou substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi (C_1-C_8)-alkyle, en particulier (C_1-C_4)alkyle, (C_1-C_8)-alkoxy, formyle, halogène tel que fluor, chlore et brome, nitro, amino, trifluorométhyle, hydroxyle, $-CH_2OH$, méthylènedioxy, cyano, hydroxycarbonyle,

aminocarbonyle, (C_1-C_4)-alkoxycarbonyle, phényle, phénoxy, benzyle et benzyloxy. En général, au plus 2 groupes nitro peuvent être utilisés dans les composés de formule (I) selon l'invention.

Dans le cas du phényle monosubstitué, le substituant peut être situé en position 2,3 ou 4, et de préférence en position 3 ou 4. Dans le cas où le phényle est disubstitué, les substituants peuvent être en position 2,3 ou 2,4 ou 2,5 ou 2,6 ou 3,4 ou 3,5. De préférence, dans les phényles disubstitués, les deux substituants sont en position 3,4. Lorsque ce phényle est trisubstitué les positions sont les suivantes : 2,3,4 ou 2,3,5 ou 2,3,6 ou 2,4,5 ou 2,4,6 ou 3,4,5. De la même manière, les radicaux naphtyles ou d'autres radicaux aryles peuvent être substitués en toute position, par exemple le radical 1-naphtyle en position 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, et 8 et le radical 2-naphtyle en position 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, et 7.

Le groupement (C_5-C_{14})-aryle peut représenter également un système aromatique monocyclique ou polycyclique dans lequel 1,2,3,4 ou 5 atomes de carbone du cycle sont remplacés par des hétéroatomes, en particulier identiques ou différents du groupe constitué de l'azote, l'oxygène et le soufre. Parmi les groupements (C_5-C_{14})-aryle hétérocycliques (= (C_5-C_{14})-hétéroaryle) on peut citer les groupements 2-pyridyle, 3-pyridyle, 4-pyridyle, pyrrolyle, furyle, thiényle, imidazolyle, pyrazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, indolyle, isoindolyle, indazolyle, phtalazinyle, quinolyle, isoquinolyle, quinoxalinyle, quinazolinyle, cinnolinyle, β-carbolinyle, ou encore des dérivés benzo-condensés, cyclopenta-, cyclohexa-, ou cyclohepta- condensés de ces radicaux. Le système hétérocyclique peut être substitué par les mêmes substituants cités plus haut pour le système carbocyclique.

Parmi les radicaux hétéroaryles, sont préférés les systèmes aromatiques monocycliques ou bicycliques ayant 1,2 ou 3 hétéroatomes, en particulier 1 ou 2 hétéroatomes, choisis parmi N, O ou S, et qui sont non substitués ou substitués par les groupes tels que (C_1-C_6)-alkyle, (C_1-C_6)-alkoxy, fluor, chlore, nitro, amino, trifluorométhyle, hydroxyle, formyle, (C_1-C_4)-alkoxycarbonyle, phényle, phénoxy, benzyloxy, et benzyle.

Tout particulièrement, on peut citer les systèmes aromatiques monocycliques ou bicyclique de 5 à 10 chaînons renfermant de 1 à 3 hétéroatomes, en particulier 1 ou 2 hétéroatomes, choisis parmi N, O et S et qui peuvent être non substitués ou substitués par 1 ou 2 substituants tels que (C_1-C_4)-alkyle, (C_1-C_4)-alkoxy, formyle, phényle, phénoxy, benzyle et benzyloxy.

Les atomes de carbone optiquement actifs contenus dans les composés de formule (I) peuvent indépendamment les uns des autres présenter la configuration R ou la configuration S.

Les composés de formule (I) peuvent être sous la forme d'énantiomères purs ou de diastéréoisomères purs ou sous la forme d'un mélange d'énantiomères, par exemple sous forme de racémates ou de mélanges de diastéréoisomères.

La présente invention a donc pour objet les énantiomères purs, les mélanges de ces énantiomères, les diastéréoisomères purs et les mélanges de ces diastéréoisomères.

L'invention comprend les mélanges de deux ou plus de deux stéréoisomères de formule (I) et tous les rapports de ces stéréoisomères au sein des dits mélanges.

Les composés de formule (I) peuvent le cas échéant être présent sous forme d'isomères E ou d'isomères Z. L'invention a donc pour objet les isomères E purs, les isomères Z purs et les mélanges E/Z selon un rapport quelconque.

Enfin l'invention comprend les différents régioisomères liés à la position ortho, para ou méta de A_2. De préférence A_2 est en position para et R_2 est en position méta.

Les diastéréoisomères, incluant les isomères E/Z peuvent être séparés en isomères individuels, par exemple par chromatographie. Les racémates peuvent être séparés en deux énantiomères par des méthodes courantes telles que la chromatographie en phase chirale ou par des méthodes de résolution.

Les sels physiologiquement acceptables des composés de formule (I) sont en particulier des sels pharmaceutiquement utilisables ou non toxiques ou physiologiquement utilisables.

Lorsque les composés de formule (I) renferment un groupe acide tel que l'acide carboxylique, il s'agit par exemple des sels de métaux alcalins ou alcalino terreux tels que les sels de sodium, de potassium, de magnésium, de calcium, et également les sels formés avec des ions ammonium quaternaires physiologiquement acceptables tel que l'ammoniac et des amines organiques physiologiquement acceptables telles que par exemple la triéthylamine, l'éthanolamine ou le tris-(2-hydroxyéthyle)amine.

Lorsque les composés de formule (I) contiennent un groupe basique, ils peuvent former un sel d'addition avec les acides par exemple avec les acides inorganiques tels que l'acide chlorhydrique, sulfurique, phosphorique ou avec les acides organiques carboxyliques tels que l'acide acétique, trifluoroacétique, citrique, benzoique, maléique, fumarique, tartrique, méthanesulfonique ou para toluène sulfonique.

Les composés de formule (I) qui comportent un groupe basique et un groupe acide peuvent être présents sous forme de Zwiterions (bétaînes), qui sont également inclus dans la présente invention.

Les sels des composés de formule (I) peuvent être obtenus par les méthodes ordinaires connues de l'homme du

métier, par exemple en combinant un composé de formule (I) avec un acide organique ou inorganique ou une base dans un solvant ou un dispersant ou à partir d'un autre sel par échange de cation ou d'anion.

L'invention inclut également tous les sels des composés de formule (I) qui, à cause de leur faible acceptabilité physiologique, ne sont pas directement utilisable comme médicament, mais sont utilisables comme produits intermédiaires pour mettre en oeuvre des modifications chimiques ultérieures au niveau des composés de formule (I) ou comme produits de départ pour la préparation de sels physiologiquement acceptables.

La présente invention inclut également tous les solvates des composés de formule (I) par exemples les hydrates, les solvates formés avec les alcools, et tous les dérivés des composés de formule (I), par exemple les esters, prodrugs et autres dérivés physiologiquement acceptables, ainsi que les métabolites des composés de formule (I).

L'invention a plus particulièrement pour objet les prodrugs des composés de formule (I) qui peuvent être transformées en composés de formule (I) in vivo dans les conditions physiologiques. Les prodrugs des composés de formule (I), à savoir les dérivés chimiquement modifiés des composés de formule (I) afin d'obtenir des propriétés améliorées de manière désirée, sont connus de l'homme du métier.

Pour avoir plus d'information sur le type de prodrug envisagé dans la présente invention, on peut citer les ouvrages suivants : Fleicher et al., Advanced Drug Delivery Review 19 (1996) 115-130; Design of prodrugs, H. Bundgaard, Ed., Elsevier, 1985; H. Bungaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443; Saulnier et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 4 (1994) 1985; Safadi et al. Pharmaceutical Res. 10 (1993) 1350.

Parmi les prodrugs appropriées des composés de formule (I) on peut citer de préférence :

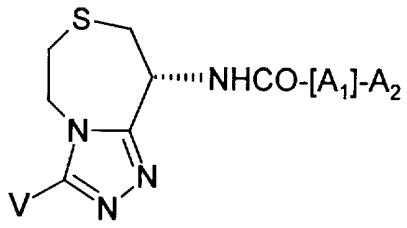
- les prodrugs sous forme d'esters du groupement phosphate ou phosphonate,
- les prodrugs sous forme d'esters des groupes carboxyliques, en particulier du groupe COOH,
- les prodrugs sous forme d'acyle et de carbamate pour les groupes contenant un azote acylable tel que les groupes amino.

Dans les prodrugs acylées ou sous forme de carbamate, une ou plusieurs fois, par exemple deux fois, un atome d'hydrogène situé sur l'atome d'azote est remplacé par un groupe acyle ou carbamate. Parmi les groupes acyles ou carbamates préférés, on peut citer les groupes $R_{10}CO-$, $R_{11}OCO-$, dans lesquels R_{10} est un hydrogène ou un radical (C_1-C_{18})-alkyle, (C_3-C_{18})-cycloalkyle, (C_3-C_{18})-cycloalkyl-(C_1-C_8)-alkyle, (C_5-C_{14})-aryle, dans lequel 1 à 5 atomes de carbone peuvent être remplacés par des hétéroatomes tels que N,O,S ou (C_5-C_{14})-aryl-(C_1-C_8)alkyle, dans lequel 1 à 5 atomes de carbone dans la partie aryle peuvent être remplacés par des hétéroatomes tels que N,O,S et R_{11} à les mêmes valeurs que R_{10} à l'exception d'hydrogène.

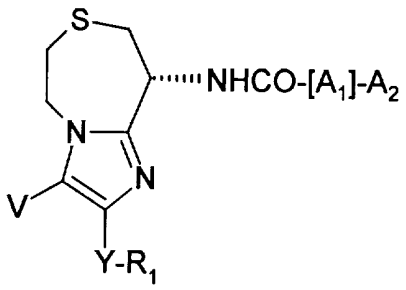
Parmi les modes de réalisation préférés, l'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) dans laquelle W représente un atome de soufre.

Parmi les mode de réalisation préférés, l'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) dans laquelle Het représente un hétérocycle aromatique à 5 ou 6 chainons renfermant 2 ou 3 atomes d'azote et $-[A_0]-$ représente le groupement -NHCO-.

Tout particulièrement, l'invention a pour objet un dérivé de thiazépine accolé en position 3 et 4 à un triazole de formule (Ia)



dans laquelle V, A_1 et A_2 sont tels que définis précédemment. Tout particulièrement, l'invention a pour objet un dérivé de thiazépine accolé en position 3 et 4 à un imidazole de formule (Ib)



dans laquelle V, Y, R_1, A_1 et A_2 sont tels que définis précédemment.

L'invention a également plus particulièrement pour objet les composés de formules (I), (Ia) ou (Ib) dans lesquelles $-A_2$ représente de préférence $-O-PO_3H_2$, $-CF_2-PO_3H_2$ ou $-CH(CO_2H)_2$ et est notamment en position para.

L'invention a également plus particulièrement pour objet les composés de formules (I), (Ia) ou (Ib) dans lesquelles -[A_1]- représente $-CH(Z)-(C_1-C_4)$-alkyl-(C_5-C_{14})-aryle- ou (C_5-C_{14})-aryle- le dit aryle étant éventuellement substitué par un groupement R_2 ou R'_2.

L'invention a également plus particulièrement pour objet les composés de formules (I), (Ia) ou (Ib) dans lesquelles Z représente de préférence NHCORc, $NHCO_2Rc$, dans lesquels Rc représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, le carbone portant le groupement Z présentant la configuration S.

L'invention a également plus particulièrement pour objet les composés de formules (I), (Ia) ou (Ib) dans lesquelles V représente de préférence OR_3 ou R_3 dans lesquels R_3 représente un groupement (C_1-C_6)-alkyle-, (C_3-C_{12})-cycloalkyle-, (C_3-C_{12})-cycloalkyl-(C_1-C_6)-alkyle- ou aryl-(C_1-C_6)-alkyle-

L'invention a également plus particulièrement pour objet les composés de formules (I) ou (Ib) dans lesquelles Y est un groupement C=O et R_1 est OH, NH_2 ou un groupement alkyloxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone.

Les composés préférés de formule (I), (Ia) ou (Ib) sont les composés dans lesquels un ou plusieurs radicaux ont les significations préférées citées plus haut.

L'invention a tout particulièrement pour objet les composés de formules (Ia) telle que définie précédemment dans laquelle

-$[A_1]$- représente -CH(Z)-(C_1-C_4)-alkyl-phényle- ou -phényle- ledit phényle étant éventuellement substitué en méta par un groupement R_2 ou R'_2

- A_2 représente $-O-PO_3H_2$, $-CF_2-PO_3H_2$ ou $-CH(CO_2H)_2$ et est en position para,

- Z représente NHCORc, $NHCO_2Rc$, dans lesquels Rc représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, le carbone portant le groupement Z présentant la configuration S;

- V représente un radical R_3 représentant un groupement (C_3-C_{12})-cycloalkyl-(C_1-C_6)-alkyle-, (C_1-C_6)-alkyle ou aryl-(C_1-C_6)-alkyle-,

lesdits composés de formule (I) étant sous toutes leurs formes isomères possibles, seuls ou en mélange dans un rapport quelconque, ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables et leurs promédicaments (prodrugs).

L'invention a tout particulièrement pour objet les composés de formules (Ib) telle que définie précédemment dans laquelle

-[A_1]- représente -CH(Z)-(C_1-C_4)-alkyl-phényle- ou -phényle-, ledit phényle étant éventuellement substitué en méta par un groupement R_2 ou R'_2

- A_2 représente -O-PO_3H_2, -CF_2-PO_3H_2 ou -CH(CO_2H)$_2$ et est en position para,

- Z représente NHCORc, $NHCO_2$Rc, dans lesquels Rc représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, le carbone portant le groupement Z présentant la configuration S;

- V représente un radical OR_3 dans lequel le radical R_3 représentant un groupement (C_3-C_{12})-cycloalkyl-(C_1-C_6)-alkyle-,(C_1-C_6)-alkyle ou aryl-(C_1-C_6)-alkyle-,

- Y est un groupement C=O, et

- R_1 est un groupement hydroxy, NH_2, ou un groupement alkyloxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

lesdits composés de formule (I) étant sous toutes leurs formes isomères possibles, seuls ou en mélange dans un rapport quelconque, ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables et leurs promédicaments (prodrugs).

L'invention a également pour objet les composés de formule (I), (Ia) ou (Ib) dont les noms suivent :

. Acide [[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-[(3-cyclohexyl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-oxopropyl]phényl]difluorométhyl]-phosphonique;

. Acide [[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-butyl-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-oxopropyl]phényl]difluorométhyl]-phosphonique;

. Acide [[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-[(2-cyclohexyl)éthyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-oxopropyl]phényl]difluorométhyl]-phosphonique;

. Acide [[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-[(3-(4-chlorophényl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-

d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-oxopropyl]phényl]difluorométhyl]-phosphonique;

. N2-acétyl-N-[(3-[(4-chlorophényl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]-4-(phosphonooxy)-L-Phénylalaninamide;

. N-[(9S)-3-(2-cyclohexyléthyl)-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]-4-phosphonooxy)-Benzenamide;

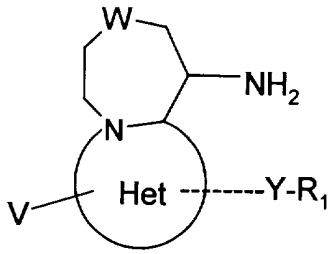
. 9-(9S)-[[(2S)-2(acétylamino)-3-[4-(phosphonodifluorométhyl)phényl]-1-oxopropyl)amino]-3-(2-cyclohexyléthoxy)-5,6,8,9-tétrahydro-Imidazo[1,2-d][1,4]thiazépine-2-carboxamide;

. 9-(9S)-[[(2S)-2(acétylamino)-3-[4-(phosphonooxy)phényl]-1-oxopropyl)amino]-3-(2-cyclohexyléthoxy)-5,6,8,9-tétrahydro-Imidazo[1,2-d][1,4]thiazépine-2-carboxylate d'éthyle;

ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables et leurs promédicaments (prodrugs).

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I). Les composés peuvent généralement être préparés, par exemple au cours d'une synthèse convergente par couplage de deux ou plusieurs fragments qui peuvent être dérivées par rétrosynthèse des composés de formule (I). Afin d'éviter que les groupes fonctionnels puissent mener à des réactions indésirables ou secondaires au cours de chaque étape de synthèse, il peut être avantageux ou nécessaire au cours de la synthèse des composés de formule (I), d'introduire les groupes fonctionnels sous forme de précurseurs qui sont par la suite convertis en groupes fonctionnels désirés ou de bloquer temporairement ces groupes fonctionnels en mettant en oeuvre une stratégie de groupe protecteur appropriée à la synthèse qui est connue par l'homme de l'art (Greene, Wuts protective Group in Organic Synthesis, Wiley 1991)

Ainsi les composés de formule (I) peuvent être préparés, par exemple, en couplant une amine de formule (II)



dans laquelle Het, Y, V, W et R_1 sont tels que définis plus haut pour la formule (I) et où, le cas échéant, les groupes fonctionnels sont sous forme de précurseurs ou sous forme protégée,

avec un acide ou un dérivé d'acide de formule (III)

$$X\text{-}C(=O)\text{-}[A_1]\text{-}A'_2$$

dans laquelle $[A_1]$ est tel que défini plus haut dans la formule (I) et A'_2 représentant, outre les valeurs de A_2, le radical hydroxy, X est un groupe substituable par un nucléophile et où, le cas échéant, les groupes fonctionnels sont sous forme de précurseurs ou sous forme protégée, lesdits groupes fonctionnels éventuellement présents sous forme de précurseur ou sous forme protégée, étant par la suite convertis en groupes présents dans les composés de formule (I).

Certains composés de formule (I) peuvent si désiré ou si nécessaire, subir une ou plusieurs des réactions suivantes dans un ordre approprié :

- action d'un agent de déprotection partielle,
- action d'un agent de déprotection totale,
- action de H-P(O)(ORd)(ORe) lorsque A'_2 représente OH,
- salification.

Le groupement COX dans la formule (III) est de préférence le groupe acide carboxylique ou un dérivé activé de l'acide carboxylique. X, par exemple est hydroxyle ou halogène, en particulier, chlore ou brome, alkoxy, de préférence méthoxy ou éthoxy, aryloxy, par exemple phénoxy, pentafluorophényloxy, phénylthio, méthylthio, 2-pyridylthio ou un hétérocycle azoté lié en particulier via un azote tel que par exemple 1-imidazolyle. X peut être également par exemple (C_1-C_4)-alkyle-O-CO-O- ou tolylsulfonyloxy et le dérivé d'acide activé peut être un anhydride mixte.

Si X est un hydroxyle, donc si l'amine de formule (II) réagit avec un acide carboxylique de formule (III), alors l'acide carboxylique est d'abord activé. L'activation peut être effectuée par exemple avec le dicyclohexylcarbodiimide (DCCI) ou avec le O-((cyano(éthoxycarbonyl)-métylène)amino)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate (TOTU; König et al, Proc. 21st Europ. Peptide Symp. 1990 (Eds Giralt, Andreu), Escom, Leiden 1991, p.243) ou d'autres agents activants courants en synthèse peptidique.

Outre les amines libres de formule (II), les sels d'amines peuvent également être mis en oeuvre dans la réaction avec les composés de formule (III), les amines libres étant formés in-situ ou par une étape séparée au moyen d'une base.

La réaction d'un dérivé activé d'acide carboxylique de formule (III) avec l'amine (ou dérivé) de formule (II) est de préférence effectuée d'une manière connue en soi dans un solvant organique protique ou aprotique, mais inerte. Dans ce cas on utilise des solvants tels que le méthanol, l'isopropanol, le tert-butanol, le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à des températures allant de 0°C à la température de reflux de ces solvants, notamment lors de la réaction des esters méthyliques ou éthyliques (X est un méthoxy ou un éthoxy) avec les amines.

Les réactions des acides de formule (III) ($COX = CO_2H$) avec les amines libres sont avantageusement mises en oeuvre dans un solvant aprotique inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane, le diméthoxyéthane, ou le dioxane, le cas échéant en additionnant une base telle que par exemple le tert-butoxide de potassium, le méthoxide de sodium ou une base organique telle que la N-méthylmorpholine. Cependant, l'eau peut également être utilisée comme solvant dans les réactions des composés de formule (II) avec les amines de formule (III), par exemple en utilisant une base telle que l'hydroxyde de sodium.

Si X est le chlore, la réaction sera de préférence menée par addition d'un piégeur d'acide, par exemple d'une base ou d'un excès d'amine (ou dérivé). Le mélange réactionnel est ensuite traité et si désiré le produit réactionnel est purifié selon les méthodes connues de l'homme du métier.

La réaction d'acylation mettant en oeuvre le composé de formule (III) $[A'_2]-[A_1]-COOH$, s'effectue de préférence en présence d'EDC (chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide) et de HOBt (1-hydroxybenzotriazole hydrate) dans un solvant dipolaire aprotique tel que le diméthylformamide.

Les groupes protecteurs éventuellement présents dans les composés obtenus à partir des composés de formule (II) et (III) sont ensuite éliminés par des procédés classiques ; par exemple, les groupes tertbutyl ester sont convertis en acide carboxylique par traitement avec de l'acide trifluoroacétique, les groupes benzyles sont éliminés par hydrogénation ou encore les groupes fluorénylméthoxycarbonyle sont éliminés en présence d'amine secondaire.

Lorsque l'amine est protégée ($NHCO_2Rb$), elle l'est notamment par un groupement Boc. Le retour à l'amine libre peut s'effectuer par action d'acide trifluoroacétique.

Lorsque cette amine est protégée par CO_2CH_2Ph, la

déprotection s'effectue de préférence en présence $Pd(OH)_2$, MgO dans le cyclohexadiene au reflux.

Pour obtenir une monodébenzylation ($[A_2]=OP(O)(OH)(OBn)$), on met en oeuvre en particulier l'iodure de sodium et la réaction s'effectue au reflux de l'acétone, ou le DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) dans le toluène.

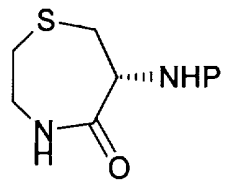
Pour obtenir une déprotection totale ($[A_2]=OP(O)(OH)_2$), on effectue de préférence une hydrogénation classique en présence de Pd/C à 10% ou on utilisera l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane.

Lorsque $[A'_2]$ représente OH, la réaction de phosphorylation s'effectue avec HP(O)(ORd)(ORe) en présence de N'N- disopropyléthylamine (DIPEA) et de N,N-diméthylaminopyridine (DMAP) dans l'acétonitrile en présence de tétrachlorure de carbone.

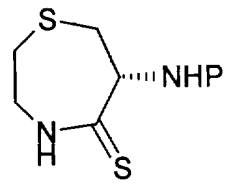
Si nécessaire, la conversion en des sels physiologiquement acceptables s'effectue par des procédés connus de l'homme du métier.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé tel que décrit plus haut dans lequel le composé de formule (III) est choisi parmi N-Boc-Tyr-O-(PO_3Bn_2), N-Ac-Tyr-O-(PO_3Bn_2), N-Boc-Tyr-CF_2-(PO_3Et_2) et N-Ac-Tyr-CF_2-(PO_3Et_2).

L'invention a également pour objet un procédé de préparation de composés de formule (II) caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (IIa)

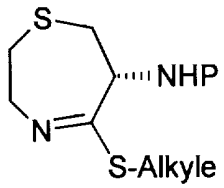


P étant un groupement protecteur de l'amine, à l'action d'un agent de formation de dérivés thiocétones correspondants tel que le P_2S_5, afin d'obtenir le composé de formule (IIb)



(IIb)

que l'on soumet à l'action d'un iodure ou chlorure d'alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone en milieu basique, afin d'obtenir le composé de formule (IIc)

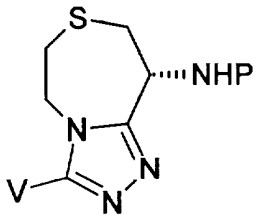


que l'on cyclise par

-soit par action d'un dérivé de formule (IVa)

$$V\text{-}CO\text{-}NH\text{-}NH_2,$$

afin d'obtenir le dérivé bicyclique de formule (IIda)dans lequel l'hétérocycle accolé à la thiazépine est un triazole

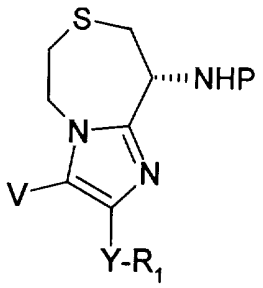


IIda

-soit par action d'un dérivé de formule (IVb)

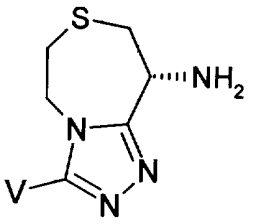
$$H_2N\text{-}CH(CO_2Et)_2(Y\text{-}R_1)$$

puis, le cas échéant, transformation d'un groupement CO2Et en YR_1 désiré, afin d'obtenir le dérivé bicyclique de formule (IIdb)dans lequel l'hétérocycle accolé à la thiazépine est un imidazole

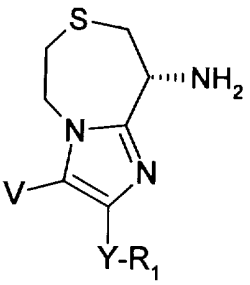


IIdb

V représentant un groupement hydroxyle qui est ensuite alkylé, composés de formules (IIda) ou (IIdb) que l'on déprotège, notamment par hydrogènation catalytique, afin d'obtenir l'amine correspondante de formule (IIea) ou (IIeb).



IIea



IIeb

L'invention a tout particulièrement pour objet le procédé de préparation, tel que défini plus haut, des composés de formule (Ia), telle que défini précédemment, caractérisé en ce que le produit de départ est un composé de formule (IIea)

L'invention a tout particulièrement pour objet le procédé de préparation, tel que défini plus haut, des composés de formule (Ib), telle que défini précédemment, caractérisé en ce que le produit de départ est un composé de formule (IIeb)

La réaction de conversion de l'amide en thioamide s'effectue notamment en présence du réactif de Lawesson dans le toluène.

L'alkylation du thioamide s'effectue en particulier par action du iodure de méthyle en présence d'une base forte telle que l'hydrure de sodium.

La réaction de cyclisation mettant en œuvre un composé de formule (IVa) ou (IVb) s'effectue de préférence dans un solvant polaire tel que l'éthanol.

L'invention a donc pour objet les procédés décrits plus haut et les nouveaux composés intermédiaires de formules (II), (IIb) (IIc), (IIda), (IIdb), (IIea) et (IIeb).

Les composés de départ de formule (III) qui sont ensuite liés avec les composés de formule (II) pour donner les composés de formule (I) sont commerciaux, peuvent être préparés selon des procédés décrits dans la littérature ou encore sont accessibles par analogie. A titre d'exemple on utilise de préférence, les produits de formule (III) suivants:

- le O-[bis(phénylméthoxy)phosphinyl]-N-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-L-tyrosine : (N-Boc-Tyr-O-(PO_3Bn_2), origine : Penissula Laboratories, Inc
- Le N-acétyl-O-[bis-(diphénylméthoxy)phosphinyl]-L-tyrosine : N-Ac-Tyr-O-(PO_3Bn_2)
- Le N-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-4-[bis-éthoxyphosphinyl)difluorométhyl]-L-phénylalanine : N-Boc-Tyr-CF_2-(PO_3Et_2)
- Le N-acétyl-4-[bis-éthoxyphosphinyl)difluorométhyl]-L-phénylalanine : N-Ac-Tyr-CF_2-(PO_3Et_2)

La préparation des composés de formule (II) est illustrée dans les exemples décrits plus bas, étant entendu que la présente invention n'est pas restreinte à ces synthèses ou ces produits de départ. Il n'y a pas de difficulté majeure pour l'homme du métier de prévoir des modifications des synthèses décrites dans notre demande pour la préparation d'autres composés de formule (II) ou (III) selon l'invention.

Les composés de formule (IIa) (série thiazépine) sont préparés à partir de la N-Boc-cystéine selon la méthode décrite dans FEBS Lett. (1984) 174(1), 76.

Les composés de formule (II) avec Z représentant un groupement $-CH_2-$ (série caprolactame), sont préparés, par analogie, de façon équivalente au composé de formule (II) en série thiazépinone. Le composé de départ sera alors le L-alpha-amino-epsilon-caprolactame (Aldrich).

Les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour inhiber la liaison d'une protéine Src à une protéine phosphorylée analogue.

Cette inhibition peut s'effectuer soit au niveau du domaine SH2, soit au niveau du domaine SH3 (impliqué dans la reconnaissance et l'interaction avec d'autres protéines), soit au niveau du domaine catalytique (tyrosine kinase). Les composés selon l'invention ont tout particulièrement une affinité vis-à-vis du domaine SH2 de la protéine Src.

Les composés de formule (I) peuvent donc être utilisés pour inhiber la liaison d'une protéine Src contenant le domaine SH2, à une protéine phosphorylée analogue, la méthode consistant en l'administration au patient dont le traitement requiert l'inhibition du domaine SH2, une quantité inhibitrice du composé selon l'invention.

L'action des composés de formule (I) peut être démontrée par exemple dans un test dans lequel l'inhibition de la liaison du ligand EPQpYEEIPIYL radiomarqué à la protéine SH2 est déterminée par Scintillation proximity assay (SPA). Des précisions sur ce test sont données plus bas. Comme antagonistes du domaine Src SH2, les composés de formule (I) et leurs sels physiologiquement acceptables et leurs prodrugs conviennent en général pour le traitement ou la prévention de maladies liées aux interactions entre domaine SH2 et leur ligands ou qui peuvent être influencés par l'inhibition des interactions de ce type, pour soulager ou guérir lorsqu'une inhibition des interactions de ce type est désirée. Comme on l'a expliqué au début, une telle interaction joue un rôle important dans la résorption osseuse.

Les composés de formule (I) sont tout particulièrement des antagonistes du récepteur humain Src SH2 et sont capables ainsi par exemple d'inhiber l'adhésion des ostéoclastes sur la surface de l'os et ainsi la résorption osseuse par les ostéoclastes.

Les maladies de l'os dont le traitement ou la prévention nécessitent l'emploi des composés de formule (I) ou de leurs prodrugs, sont notamment l'ostéoporose, l'hypercalcémie, l'ostéopénie, par exemple causée par les métastases osseuses, les désordres dentaires par exemple les parodontites, l'hyperparathyroïdisme, les érosions périarticulaires dans l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Paget, l'ostéopénie induite par l'immobilisation. En outre les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour soulager, empêcher ou traiter les désordres de l'os qui sont causés par les traitements, par les glucocorticoides, les thérapies liées à la prise de stéroides ou de corticostéroïdes ou par les déficiences d'hormones sexuelles mâles ou femelles.
Tous ces désordres sont caractérisés par une perte osseuse, qui est basée par un défaut d'équilibre entre la formation osseuse et la destruction osseuse et qui peut être influencé favorablement par l'inhibition de la résorption osseuse par les ostéoclastes.

Les composés selon l'invention, par leur affinité avec le domaine Src-SH2, peuvent également être utilisés dans d'autres applications thérapeutiques. Par exemple on sait que les plaquettes et les neurones sont des tissus qui expriment Src-SH2 également. En outre plusieurs protéines de cette famille étant majoritairement exprimées dans le système hémétopoiétique, de nombreuses applications dans le traitement de l'immunité, de l'infection, de l'allergie et des maladies autoimmunes sont envisageables.

Enfin, les composés de formule (I) peuvent également être utilisés pour inhiber la liaison d'une protéine

contenant le domaine SH2, autre que Src, à une protéine phosphorylée analogue, la méthode consistant en l'administration au patient dont le traitement requiert l'inhibition du domaine SH2, une quantité inhibitrice du composé selon l'invention.

Les protéines contenant le domaine SH2 autres que Src sont choisies parmi Fyn, Lck, Yes, Blk, Lyn, Fgr, Hck, Yrk,Abl et Zap 70.

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

Parmi les médicaments de l'invention, on peut citer particulièrement les composés décrits dans la partie expérimentale.

Parmi ces produits, l'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule (I) listés précédemment.

La présente invention a donc pour objet un composé de formule (I), et/ou ses sels physiologiquement acceptables et/ou ses prodrugs, à titre de médicament.

La présente invention plus particulièrement pour objet un composé de formule (I), et/ou ses sels physiologiquement acceptables et/ou ses prodrugs, à titre de médicament ayant une activité inhibitrice du récepteur Src SH2.

La présente invention plus particulièrement pour objet un composé de formule (I), et/ou ses sels physiologiquement acceptables et/ou ses prodrugs, à titre de médicament ayant une activité inhibitrice de la résorption osseuse ou pour le traitement ou la prévention de l'ostéoporose.

La présente invention plus particulièrement pour objet un composé de formule (I), et/ou ses sels physiologiquement acceptables et/ou ses prodrugs, à titre de médicament pour le

traitement ou la prévention de l'immunité, de l'infection, de l'allergie, et des maladies autoimmunes.

La présente invention plus particulièrement pour objet un composé de formule (I), et/ou ses sels physiologiquement acceptables et/ou ses prodrugs, à titre de médicament pour le traitement ou la prévention de maladies telles que les maladies prolifératives, le cancer, la resténose, l'inflammation, les allergies ou les maladies cardiovasculaires.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des composés de formule (I) et/ou leurs sels physiologiquement acceptables et/ou leurs prodrugs pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de l'ostéoporose.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des composés de formule (I) et/ou leurs sels physiologiquement acceptables et/ou leurs prodrugs pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de l'immunité, de l'infection, de l'allergie, et des maladies autoimmunes.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des composés de formule (I) et/ou leurs sels physiologiquement acceptables et/ou leurs prodrugs pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de maladies telles que les maladies prolifératives, le cancer, la resténose, l'inflammation, les allergies ou les maladies cardiovasculaires.

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables et leurs prodrugs peuvent être administrés aux animaux, de préférence aux mammifères et en particulier aux êtres humains comme médicaments à titre thérapeutique ou prophylactique.

Ils peuvent être administrés tels quels ou en mélange avec un ou plusieurs autres composés de formule (I) ou encore

sous la forme d'une préparation pharmaceutique (composition pharmaceutique) qui permet une administration entérale ou parentérale et qui renferme à titre de composé actif une dose efficace d'au moins un composé de formule (I) et/ou ses sels physiologiquement acceptables et/ou ses prodrugs ainsi qu'un ou plusieurs excipients pharmaceutiquements acceptables et éventuellement un ou plusieurs additifs.

Les médicaments peuvent être administrés oralement, par exemple sous forme de pilule, de comprimés, de comprimés enrobés, de pelliculés, de granules, de gélules et capsules molles, de solutions, de sirops, d'émulsion, de suspension ou de mélange d'aérosol.

L'administration peut cependant être effectuée par voie rectale, par exemple sous forme de suppositoire ou par voie parentérale, par exemple sous forme de solutions injectables ou d'infusions, de microcapsules ou d'implants, ou par voie percutanée, par exemple sous la forme de pommade, de solutions, de pigments ou de colorants, par voie transdermique (patches) ou par d'autres voies telles que sous la forme d'aérosol ou de spray nasal.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préparées selon des méthodes connues en soi, des supports organiques ou inorganiques, pharmaceutiquement inertes étant additionnés aux composés de formule (I) et/ou leurs sels physiologiquement acceptables et/ou leurs prodrugs.

Pour la production de pilule, de comprimés, de comprimés enrobés et de capsule en gélatine dure, il est possible d'utiliser par exemple, du lactose, de l'amidon de maïs ou ses dérivés, du talc, de l'acide stéarique ou ses sels, etc. Les supports convenables pour des capsules en gélatine molle ou pour les suppositoires sont par exemple les graisses, les cires les polyols semi-solides ou liquides, les huiles natu relles ou modifiées etc. Les véhicules appropriés pour la préparation de solutions, par exemple les solutions injecta-

bles, les émulsions ou les sirops sont par exemple l'eau, les alcools, le glycérol, les polyols, le sucrose, les sucres invertis, le glucose, les huiles végétales, etc. Les supports convenables pour les microcapsules ou les implants sont par exemple les copolymères d'acide glyoxilique et d'acide lactique. Les préparations pharmaceutiques contiennent normalement de 0,5% à 90% en poids de composés de formule (I) et/ou leurs sels physiologiquement acceptables.

En plus des principes actifs et des excipients, les préparations pharmaceutiques peuvent contenir des additifs tels que par exemple des diluants, des désintégrants, des liants, des lubrifiants, des agents mouillant, des stabilisants, des émulsifiants, des préservateurs, des agents sucrant, des colorants des agents de flaveurs ou des aromatisants, des épaississants, des agents tampons, et aussi des solvants ou des solubilisants ou des agents pour obtenir un effet retard et également des sels pour modifier la pression osmotique, des agents d'enrobage ou des antioxydants.

Elles peuvent également contenir deux ou plusieurs composés de formule (I) et/ou leurs sels physiologiquement acceptables et/ou leurs prodrugs. En outre, en plus d'au moins un ou plusieurs composés de formule (I) et/ou leurs sels physiologiquement acceptables et/ou leurs prodrugs, ils peuvent contenir au moins un ou plusieurs autres principes actifs utilisables à titre thérapeutique ou prophylactique.

La présente invention a donc pour objet les compositions pharmaceutiques qui permettent une administration entérale ou parentérale et qui, renferment à titre de composé actif une dose efficace d'au moins un composé de formule (I) et/ou ses sels physiologiquement acceptables et/ou ses prodrugs ainsi qu'un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, et éventuellement un ou plusieurs additifs usuels.

Lorsqu'on utilise les composés de formule (I), les doses peuvent varier à l'intérieur de limites larges et doivent

être fixées en fonction de la personne à traiter. Ceci dépend par exemple du composé employé ou de la nature et de la sévérité de la maladie à traiter et si on se trouve dans des conditions graves ou chronique ou si on met en oeuvre un traitement prophylactique.

Les préparations pharmaceutiques (compositions pharmaceutiques) renferment normalement de 0,2 à 500 mg, et de préférence de 1 à 200 mg de composé de formule (I) et/ou leurs sels physiologiquement acceptables et/ou leurs prodrugs.

Dans le cas d'une administration par voie orale, la dose quotidienne varie en général de 0,01 à 100 mg/kg et de préférence de 0,1 à 50 mg/kg, en particulier de 0,1 à 5 mg/kg. Par exemple pour un adulte de 75kg on pourra envisager une dose quotidienne variant de 0,3 à 0,5 mg/kg.

Dans le cas d'une administration par voie intraveineuse, la dose quotidienne varie approximativement de 0,01 à 100 mg/kg et de préférence de 0,05 à 10 mg/kg.

La dose quotidienne peut être divisée, en particulier dans le cas de l'administration de grande quantité de principe actif, en plusieurs, par exemple 2,3 ou 4 parts. Le cas échéant, en fonction du comportement individuel, il peut être nécessaire d'administrer les différentes doses de manière croissante ou décroissante. Mise à part l'utilisation des composés de formule (I) comme médicaments, on peut également envisager leur utilisation comme véhicule ou support de composés actifs afin de transporter ces composés actifs de manière spécifique vers un site d'action (Drug targeting, voir Targeted Drug Delivery, R.C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 100, Ed. Born, G.V.R. et al, Springer Verlag). Les composés actifs qui peuvent être transportés sont en particulier ceux utilisés pour le traitement ou la prévention des maladies citées plus haut.

Les composés de formule (I) et leurs sels peuvent également être employés comme agent de diagnostique, par exemple pour des méthodes in vitro ou comme auxiliaire dans des études biochimiques dans lesquelles on désire inhiber le domaine SRC SH_2 humain. Ils peuvent en outre être utilisés comme intermédiaires pour la préparation d'autres composés, en particulier d'autres agents actifs, qui sont accessibles à partir des composés de formule (I), par exemple par modification ou introduction de radicaux ou de groupes fonctionnels.

Exemples

Les produits ont été identifiés par spectre de masse (SM), infrarouge (IR), spectre RMN et/ou leur Rf.

Les composés qui ont été purifiés par chromatographie en utilisant un éluant qui contient par exemple de l'acide acétique ou trifuoroacétique et qui ensuite sont séchés ou dans lesquels lors de la dernière étape de synthèse, par exemple de l'acide trifluoroacétique a été utilisé pour éliminer un groupe protecteur tert-butyle, contiennent parfois, en fonction de la manière dont le produit a été séché, l'acide provenant de l'éluant ou de la dernière étape de synthèse et donc se trouvent partiellement ou complètement sous la fortme du sel de l'acide utilisé, par exemple sous la forme d'un sel d'acide acétique ou trifluoroacétique. Ils peuvent également être plus ou moins hydratés.

Abrévations/noms chimiques éventuellement employés :

AcOEt : acétate d'éthyle ; EDC : chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide ; DMF : diméthylformamide ; HOBt : 1-hydroxybenzotriazole hydrate MeOH : méthanol ; TEA : triéthylamine ; TFA : acide trifluoroacétique ; THF : tétrahydrofurane ; MCPBA :acide méta-chloroperoxybenzoique ; DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene ; DPPA : diphénylphosphorylazide ; DMSO : diméthylsulfoxyde ; Pd/C

Palladium sur charbon ; Boc : terbutoxycarbonyl ; CBz : benzyloxycarbonyl ; DCC 1,3-dicyclohexylcarbodiimide ; TMSBr : bromotriméthylsilane ; TMSI : iodure de triméthylsilane. IR : Infrarouge ; RMN : Résonnance Magnétique Nucléaire ; SM : Spectre de Masse ; ep. : Épaulement ; F : fort ; s : singulet ; d : doublet ; t :triplet ; quad : quadruplet ; quint : quintuplet ; l: large ; m : multiplet ou massif; J : constante de couplage ; Rf : facteur de rétention (chromatographie).

Préparation P1

(9S)-3-(3-cyclohexylpropyl)-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]thiazépine-9-amine

Stade a :

(hexahydro-5-thioxo-1,4-thiazépin-6-yl)-carbamate de (1,1-diméthyléthyle)

On porte au reflux pendant 1 heure le mélange constitué de 2,86 g de (hexahydro-5-oxo-1,4-thiazépin-6-yl)-carbamate de (1,1-diméthyléthyle)(voir la préparation plus bas) dans 50 ml de toluène et 2,4 g de réactif de Lawesson puis laisse revenir à température ambiante, filtre et lave les cristaux obtenus. On obtient 2,82 g de produit attendu.

IR ($CHCl_3$)

3383 cm^{-1} =C-NH ; 1703 cm^{-1} C=O ; 1747 cm^{-1} (ep.) ; 1516 cm^{-1} (Max) ; 1483 cm^{-1} Amide II, système conjugué ; 1369 cm^{-1} Me du tertbutyle.

Stade b :

(5-méthylthio-2,3,6,7-tétrahydro-1,4-thiazépin-6-yl)-carbamate de (1,1-diméthyléthyle)

On ajoute, en 30 minutes à 0°C, 0,57 g d'hydrure de sodium à (50% huile)à 2,8 g du produit préparé au stade précédent dans 50 ml de tétrahydrofuranne, agite 15 minutes à cette température puis ajoute goutte à goutte 1,45 ml de iodure de méthyle. On agite 30 minutes à température ambiante puis verse dans de l'eau, extrait par 3 fois 50 ml d'acétate d'éthyle, sèche la phase organique et évapore sous pression

réduite. L'extrait sec est recristallisé dans de l'éther éthylique. On obtient 1 g de produit attendu.

IR ($CHCl_3$)
-NH : 3440 cm^{-1} ; C=O : 1714 cm^{-1} ; système conjugué + amide II : 1629, 1621, 1603 et 1486 cm^{-1} ;

SM

$277^+ = MH^+$; $221^+ = MH^+ - tBu$; $173^+ = 221^+ - [CH_3SH]$

Stade c :

[(9S)-3-(3-cyclohexylpropyl)-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]-carbamate de (1,1-diméthyléthyle)

On porte au reflux pendant 20 h le mélange constitué de 0,1 g du produit préparé au stade précédent dans 5 ml d'éthanol et 0,4 g d'hydrazide de l'acide 4-cyclohexyl-butanoïque sous la forme d'un sel d'acide trifluoroacétique, puis évapore sous pression réduite jusqu'à obtention d'un extrait sec que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 0,09g de produit cyclisé attendu

Rf (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) = 0,3

Préparation du (hexahydro-5-oxo-1,4-thiazépin-6-yl)-carbamate de (1,1-diméthyléthyle)

A une solution de 20 g de cystéine dans 250 ml de méthanol, on ajoute 71,2 ml de TEA puis 14,85 g de chloroéthylamine en 30 minutes. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante puis une nuit à reflux. Après évaporation, on coule dans l'eau, filtre, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur $MgSO_4$, évapore puis recristallise dans l'acétate d'éthyle. On obtient 3,48 g de produit attendu.

Préparation de l'hydrazide de l'acide 4-cyclohexyl-butanoïque

L'hydrazide de l'acide 4-cyclohexyl-butanoïque est préparé selon la méthode suivante : On mélange 2 g d'acide cyclohexane butyrique (Aldrich) avec 12 ml de chlorure de

thionyle, porte au reflux pendant 1 heure 30 minutes, évapore sous pression réduite jusqu'à obtention d'un extrait sec et effectue un entraînement au toluène pour éliminer l'excès de chlorure de thionyle. Le chlorure d'acide ainsi préparé est mis en solution dans du dichlorométhane et on introduit goutte à goutte cette solution dans le mélange constitué de 1,55 g de Terbutylcarbazate dans 10 ml de dichlorométhane et 1,7 ml de triéthylamine. On agite 2 heures à température ambiante puis verse sur de l'eau et extrait par deux fois 50 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée puis évaporée sous pression réduite. On obtient 3,54 g d'hydrazide attendue.

La déprotection s'effectue en agitant pendant 6 heures à température ambiante 3,54 g de produit protégé préparé plus haut avec 14 ml d'acide trifluoroacétique dans 20 ml de dichlorométhane. Après évaporation sous pression réduite, on obtient 6g de produit déprotégé attendu.

SM

$184^+ = M^+$; $185^+ = [M+H]^+$; $226^+ = MH^+ + CH_3CN$

Stade d :

(9S)-3-(3-cyclohexylpropyl)-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]thiazépine-9-amine (sel de trifluoroacétate)

A 90 mg de produit obtenu au stade précédent dans 5 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,6 ml d'acide trifluoroacétique, agite trois heures à température ambiante puis évapore sous pression réduite jusqu'à obtention d'un extrait sec. On obtient 110 mg de produit attendu

Préparation 2

(9S)-3-(3-propyl)-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]thiazépine-9-amine (sel de trifluoroacétate)

On opère comme à la préparation 1 mais en utilisant lors du stade c 0,33 g de produit obtenu au stade b de la préparation 1 et 0,2 g d'hydrazide de l'acide valérique [CH_3-

$(CH_2)_3$-CONH-NH_2] (Commercial, Lancaster). On obtient 320 mg d'amine déprotégée attendue.

Préparation 3

(9S)-3-(2-cyclohexyléthyl)-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]thiazépine-9-amine (sel de trifluoroacétate)

On opère comme à la préparation 1 mais en utilisant lors du stade c, 1,1 g de produit obtenu au stade b de la préparation 1 et 1 g d'hydrazide de l'acide 3-cyclohexyl-propanoique. On obtient 660 mg d'amine déprotégée attendue

Préparation de l'hydrazide de l'acide 3-cyclohexyl-propanoique

l'hydrazide de l'acide 3-cyclohexyl-propanoique est préparé selon la méthode indiquée pour la préparation de l'hydrazide de l'acide 4-cyclohexyl-butanoïque mais à partir d'acide 3 cyclohexane propionique (Aldrich).

Préparation 4

(9S)-3-[3-(4-chlorophényl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]thiazépine-9-amine (sel de trifluoroacétate)

On opère comme à la préparation 1 mais en utilisant lors du stade c 0,2 g de produit obtenu au stade b de la préparation 1 et 0,2 g d'hydrazide de l'acide para-chloro-3-phényl-butanoique. On obtient 260 mg d'amine déprotégée attendue

Préparation de l'hydrazide de l'acide para-chloro-3-phényl-butanoique

L'hydrazide de l'acide 3-cyclohexyl-butanoique est préparé selon la méthode indiquée pour la préparation de l'hydrazide de l'acide 4-cyclohexyl-butanoïque mais à partir d'acide parachloro-3-phényl-butanoique (Aldrich)

Préparation 5

9-(9S)-amino-3-(2-cyclohexyléthoxy)-5,6,8,9-tétrahydro-imidazo[1,2-d[1,4]thiazépine-2-carboxylate d'éthyle (sel de trifluoroacétate)

Stade a :

3-hydroxy-9-[(9S)-[[(2,2-diméthyl)éthoxy]carbonylamino]-5,6,8,9-tétrahydro-imidazo[1,2-d[1,4]thiazépine-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 0,74 g de chlorhydrate d'aminomalonate d'éthyle dans 20 ml d'éthanol et 0,49 ml de triéthylamine on ajoute 0,85 mg du produit préparé au stade b de la préparation 1 et agite 24 h à température ambiante. On évapore ensuite sous pression réduite, reprend l'extrait sec obtenu par 50 ml d'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore de nouveau sous pression réduite. Les cristaux obtenus sont essorés, lavés à l'éther et séchés. On obtient 0,633 g de produit attendu.

IR ($CHCl_3$)

3394 cm^{-1} + absorption générale OH/NH (NH) ; 1707 cm^{-1} (C=O) ; 1653 cm^{-1} région C=O et/ou C=N ; 1629, 1594,1533 cm^{-1} : système conjugué + amide II

Stade b :

3-(2-cyclohexyléthoxy)-9-[(9S)-[[(2,2-diméthyl)éthoxy] carbonylamino]-5,6,8,9-tétrahydro-imidazo[1,2-d[1,4]thiazépine-2-carboxylate d'éthyle

A 220 mg du produit obtenu au stade précédent, on ajoute 5 ml de diméthylformamide, 400 mg de carbonate de césium, 220 mg de iodure de cyclohexyléthyle et agite 4 h à température ambiante. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau et extrait par deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée puis évaporée sous pression réduite jusqu'à obtention d'un extrait sec que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle 80/20; On obtient ainsi 50

mg de produit de O-alkylation attendu (ainsi que 160 mg de produit de C-alkylation).

SM

$490^+ = MNa^+$; $434^+ = MNa^+ - tBu$; $390^+ = MNa^+ - Boc$; $957^+ = [2M + Na]^+$

Stade c :

9-(9S)-amino-3-(2-cyclohexyléthoxy)-5,6,8,9-tétrahydro-imidazo[1,2-d[1,4]thiazépine-2-carboxylate d'éthyle (sel de trifluoroacétate)

A 50 mg du produit obtenu au stade précédent dans 2 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,3 ml d'acide trifluoroacétique, agite 2 h à température ambiante puis évapore sous pression réduite. On obtient 70 mg de produit attendu

Préparation 6

9-(9S)-amino-3-(2-cyclohexyléthoxy)-5,6,8,9-tétrahydro-imidazo[1,2-d[1,4]thiazépine-2-carboxamide (sel de trifluoroacétate)

Stade a :

Acide 3-(2-cyclohexyléthoxy)-9-[(9S)-[[(2,2-diméthyl)éthoxy] carbonylamino]-5,6,8,9-tétrahydro-imidazo[1,2-d[1,4]thiazépine-2-carboxylique

On agite 6 h à 45°C le mélange constitué de 0,36 g d'ester préparé au stade b de la préparation 5 dans 10 ml d'éthanol et 0,75 ml de soude 2N, verse le mélange réactionnel dans l'eau, lave avec 50 ml d'acétate d'éthyle, acidifie avec 0,1N d'acide chlorhydrique puis extrait par trois fois 20 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée puis évaporée sous pression réduite. On obtient 120 mg de produit attendu.

IR ($CHCl_3$)

3424 cm^{-1} -NH ; 1743 cm^{-1}, 1709 cm^{-1} C=O ; 1582 cm^{-1}, 1489 cm^{-1} système conjugué + amide II

Stade b :

[2-(2S)-(aminocarbonyl)-3-(2-cyclohexyléthoxy)-5,6,8,9-tétrahydro-Imidazo[1,2-d[1,4]thiazépine-6-yl]-Carbamate de (1,1-diméthyléthyle)

A 120 mg d'acide obtenu au stade précédent dans 5 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute à 0°C, 77 mg dechlorhydrate de 1 éthyl 3-(3-diméthyl amino) propyl carbodiimide, 54 mg d'hydrate de 1-hydroxy benzotriazole et 38µl de N-méthy morpholine et agite 1 heure à 0°C. On ajoute ensuite 25 µl d'ammoniac aqueux 28%, agite de nouveau 1 heure à 0°C, laisse remonter la température à température ambiante, acidifie par de l'acide chlorhydrique 1N puis extrait par trois fois 20 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée puis évaorée sous pression réduite. On obtient 45 mg de produit attendu.

SM

$461^+ = [M + Na]^+$; $405^+ = MNa^+ - tBu$; $361^+ = MNa^+ - CO_2tBu$; $437^- = [M-H]^-$

Stade c :

9-(9S)-amino-3-(2-cyclohexyléthoxy)-5,6,8,9-tétrahydro-imidazo[1,2-d[1,4]thiazépine-2-carboxamide (sel de trifluoroacétate)

A 45 mg du produit obtenu au stade précédent dans 2 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,3 ml d'acide trifluoroacétique, agite 2h à température ambiante puis évapore sous pression réduite. On obtient 45 mg de produit attendu.

Exemple 1

Acide [[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-[(3-cyclohexyl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-oxopropyl]phényl] difluorométhyl]-phosphonique

Stade a :

[[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-[(3-cyclohexyl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-oxopropyl]phényl]difluorométhyl]-phosphonate de diéthyle

A 100 mg de N-acétyl-4-[bis-éthoxyphosphinyl)difluorométhyl]-L-phénylalanine (N-Ac-Tyr-CF_2-PO_3Et_2) dans 8 ml de dichlorométhane et 2 ml de diméthylformamide, on ajoute, sous atmosphère d'azote et à 0°C, 46 mg de chlorhydrate de 1 éthyl 3-(3-diméthylamino) propyl carbodiimide et 33 mg d'hydrate de 1-hydroxy benzotriazole. On agite quinze minutes à 0°C puis ajoute une solution de l'amine préparée à la préparation P1 (0,2mmol) dans 2 ml de dichlorométhane et 30 µl de triéthylamine. On agite une nuit à température ambiante, verse dans de l'eau, extrait par trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle, sèche la phase organique et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention d'un extrait sec que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 44 mg du produit attendu.

SM

$670^+ = [M+H]^+$; $692^+ = [M+Na]^+$; $1361^+ = [2M + Na]^+$; $668^- = [M-H]^-$; $704^- = [M + Cl]^-$; $640^- = MH^- - Et$

Stade b :

Acide [[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-[(3-cyclohexyl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-oxopropyl]phényl] difluorométhyl]-phosphonique

On porte au reflux pendant 2 heures le mélange constitué de 44 mg de produit préparé au stade précédent dans 5 ml de dichlorométhane et 0,1 ml de bromotriméthylsilane, évapore ensuite sous pression réduite jusqu'à obtention d'un extrait sec et effectue trois entraînement au méthanol jusqu'à

élimination complète du réactif. On purifie l'extrait sec par chromatographie en éluant avec un mélange méthanol/eau 60/40 et lyophilise le produit. On obtient 17 mg de produit attendu.

SM

$MH^+ = 614^+$; MH^+ - $-CH_2CH_2CH_2$-cyclohexane = 490^+ ; $MNa^+ = 636^+$; $2MH^+ = 1227^+$; $2MNa^+ = 1249^+$; $(M-H)^- = 612^-$

RMN (DMSO)

0,84 (m, 2H) 1,02 à 1,30 (m, 7H) 1,63 (m, 7H) : chaîne et -$(CH_2)_2$-cyclohexane ; 1,77 (s) 1,81 (s) : CH_3CO ; 2,60 à 3,20 (m, 8H) : CH_2S et CH_2-C= ; 4,20 à 4,55 (m, 3H) : CH_2-CH_2-N ; 4,66 (m, 1H) 5,35 (m, 1H) : CH_2-CH-NHCO ; 7,23 à 7,48 (m, 4H) H aromatiques ; 8,28 (d) 8,76 (d dédoublé) : CO-NH-CH.

Exemple 2

Acide [[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-butyl-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-oxopropyl]phényl]difluorométhyl]-phosphonique

On opère comme à l'exemple 1 mais avec 160 mg d'amine préparée à la préparation 2 et 129 mg de N-acétyl-4-[bis-éthoxyphosphinyl)difluorométhyl]-L-phénylalanine (N-Ac-Tyr-CF_2-PO_3Et_2). On obtient 65 mg de produit attendu.

IR ($CHCl_3$)

C=O 1648cm^{-1} ; Système conjugué, aromatique et amide II : 1540 cm^{-1}

SM

$MH^+ = 546^+$; $MNa^+ = 574^+$; $(M-H)^- = 544^-$

RMN (DMSO)

0,92 (t,dédoublé) ; 1,38 (m) 1,63 (m) 2,87 (m) : chaîne nButyle; 1,79 (s) 1,82 (s) : CH_3CO ; 2,80 à 3,10 (m) : CH_2S et CH_2-Ph ; 4,35 à 4,72 (m, 3H) : -CH_2-N et CH; 5,43 (m) -CH-NHCO ; 7,30 à 7,48 (m, 4H) H aromatiques ; 8,28 (d) 8,88 (d) : 2 -CH-NHCO

Exemple 3

Acide [[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-[(2-

cyclohexyl)éthyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-oxopropyl]phényl] difluorométhyl]-phosphonique

On opère comme à l'exemple 1 mais avec 0,4g d'amine préparée à la préparation 3 et 160 mg de N-acétyl-4-[bis-éthoxyphosphinyl)difluorométhyl]-L-phénylalanine (N-Ac-Tyr-CF_2-PO_3Et_2). On obtient 46 mg de produit attendu.

SM

$MNa^+ = 622^+$; $(M-H)^- = 598^-$

RMN (DMSO)

0,92 (m) 1,10 à 1,80 (m) : chaîne alkyle; 1,78 (s) $C\underline{H}_3CO$; 2,80 à 3,10 (m complexe) : CH_2S et CH_2-C= ; 4,40 à 4,70 (m) 5,43 (m) et 5,52 (m) : -C<u>H</u>-X ; 7,30 à 7,50 (m) H aromatiques ; 8,28 (d) 8,92 (dl) : 2 -CH-N<u>H</u>CO

Exemple 4

Acide [[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-[(3-(4-chlorophényl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-oxopropyl]phényl] difluorométhyl]-phosphonique

On opère comme à l'exemple 1 mais avec l'amine préparée à la préparation 4 (0,2mmol) et 94 mg de N-acétyl-4-[bis-éthoxyphosphinyl)difluorométhyl]-L-phénylalanine (N-Ac-Tyr-CF_2-PO_3Et_2). On obtient 35 mg de produit attendu.

SM

$(M-H)^- = 640^-$

RMN (DMSO)

1,67 (s) 1,71 (s) $C\underline{H}_3CO$; 1,81 (m, CH_2 central) ; 2,55 à 2,85 (m, 10H) 2,93 (m, 1H) : CH_2S et CH_2-C= ; 4,10 à 4,65 (m, 3 à 4H) 5,25 (m, 1H) : -C<u>H</u>$_2$-N-C= et C<u>H</u>-NHCO ; 7,10 à 7,42 (m, 8H) aromatiques ; 8,19 (d, 1H) 8,66 (d dédoublé 1H) : 2 -CH-N<u>H</u>CO

Exemple 5

N2-acétyl-N-[(3-[(4-chlorophényl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]-4-(phosphonooxy)-L-Phénylalaninamide

Stade a :

N2-acétyl-N-[(3-[(4-chlorophényl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]-4-[bis-(diphénylméthoxy)phosphinyl]-L-Phénylalaninamide

On opère comme à l'exemple 1 stade a mais avec l'amine préparée à la préparation 1 (0,2mmol) et 120 mg de N-acétyl-O-[bis-(diphénylméthoxy)phosphinyl]-L-tyrosine (N-Ac-Tyr-O-(PO_3Bn_2)). On obtient 53 mg de produit attendu.

SM

$(M-H)^-$ = 786$^-$; $[M+Na]^+$ = 810$^+$

Stade b :

N2-acétyl-N-[(3-[(4-chlorophényl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]-4-(phosphonooxy)-L-Phénylalaninamide

On place sous atmosphère d'hydrogène pendant 20 heures à température ambiante, le mélange constitué de 50 mg du produit préparé au stade précédent dans 5 ml de méthanol et 35 mg de Palladium à 10% sur charbon. On obtient après filtration et évaporation sous pression réduite 32 mg de produit brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange méthanol/Eau 60/40. On obtient après lyophilisation 13 mg de produit pur attendu

SM

$(M-H)^-$ = 606$^-$

RMN (DMSO)

1,76 (s) 1,78 (s) $C\underline{H}_3CO$; 1,91 (m, CH_2 central) ; 2,60 à 3,02 (m, 10H) : CH_2S et CH_2-C= ; 4,20 à 4,65 (m, 3H) 5,35 (m, 1H) : -$C\underline{H}_2$-N-C= et $C\underline{H}$-NHCO ; 7,07 (m, 4H) 7,24 (dl, 2H) 7,34 (dl, 2H) aromatiques ; 8,20 (d, 1H) 8,61 (d) 8,68 (d, 1H) : 2 -CH-$N\underline{H}$CO

Exemple 6

N-[(9S)-3-(2-cyclohexyléthyl)-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]-4-phosphonooxy)-Benzenamide

Stade a :

N-[(9S)-3-(2-cyclohexyléthyl)-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]-4-hydroxy)-Benzenamide

On agite une heure, sous azote, le mélange, constitué de 56 mg d'acide 4-hydroxybenzoique dans 8 ml de dichlorométhane et 1 ml de diméthylformamide, 78 mg d'EDC.HCl et 75 mg d'HOBt puis on ajoute 112 mg d'amine préparée à la préparation 3 dans 5 ml de dichlorométhane. On agite 3 heures à température ambiante, verse dans de l'eau, extrait par trois fois 50 ml de dichlorométhane, sèche et évapore sous pression réduite. On obtient un extrait sec que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange dichlorométhane/Méthanol 95/5. On obtient ainsi 60 mg de produit attendu.

SM

$401^+ = [M + H]^+$; $423^+ = [M + Na]^+$; $823^+ = [2M + Na]^+$; $399^- = [M-H]^-$; $799^- = [2M-H]^-$

Stade b :

N-[(9S)-3-(2-cyclohexyléthyl)-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]-4-[[bis(phénylméthoxy) phosphinyl]oxy]-Benzenamide

On mélange pendant 12 heures à température ambiante sous atmosphère d'azote le mélange constitué de 60 mg du produit préparé au stade précédent dans 4 ml d'acétonitrile, 2 ml de dioxanne 71 µl de tétrachlorure de carbone,2 mg de DMAP, 50µl de dibenzylphosphite et 51 µl d'éthyldiisopropylamine. On verse ensuite dans de l'eau, extrait par trois fois 20 ml de dichlorométhane, sèche la phase organique et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention d'un extrait sec que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 30 mg de produit attendu.

Rf (CH_2Cl_2/MeOH 90/10) : 0,45

Stade c :

N-[(9S)-3-(2-cyclohexyléthyl)-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]-4-phosphonooxy)-Benzenamide

On hydrogène pendant 20 heures à température ambiante 30 mg du produit préparé au stade précédent dans 5 ml de méthanol en présence de 30 mg de palladium à 10% sur charbon. Ensuite, on filtre, évapore sous pression réduite et purifie par chromatographie en phase inverse en éluant avec le mélange méthanol/eau 60/40 puis on lyophilise. On obtient 2 mg de produit attendu

SM

$479^- = [M-H]^-$; $399^- = MH^- - [-P(O)(OH)_2]$

Exemple 7

9-(9S)-[[(2S)-2(acétylamino)-3-[4-(phosphonodifluorométhyl)phényl]-1-oxopropyl)amino]-3-(2-cyclohexyléthoxy)-5,6,8,9-tétrahydro-Imidazo[1,2-d][1,4] thiazépine-2-carboxamide

On opère comme à l'exemple 1 stades a et b mais à partir de 45 mg d'amine préparée à la préparation 6 sous forme de sel de triflate et 50 mg de N-acétyl-4-[bis-éthoxyphosphinyl)difluorométhyl]-L-phénylalanine (N-Ac-Tyr-CF_2-PO_3Et_2). On obtient après déprotection avec du bromotriméthylsilane 33 mg de produit attendu.

SM

$656^- = [M-H]^-$

Exemple 8

9-(9S)-[[(2S)-2(acétylamino)-3-[4-(phosphonooxy)phényl]-1-oxopropyl)amino]-3-(2-cyclohexyléthoxy)-5,6,8,9-tétrahydro-Imidazo[1,2-d][1,4]thiazépine-2-carboxylate d'éthyle

On opère comme à l'exemple 5 stades a et b mais à partir de l'amine préparée à la préparation 5 (0,107mmol) et 62 mg de N-acétyl-O-[bis-(diphénylméthoxy)phosphinyl]-L-tyrosine (N-Ac-Tyr-O-(PO_3Bn_2)). On obtient après déprotection par hydrogènation (Pd 10%/charbon) 15 mg de produit attendu.

SM

697 = $[M-H]Na_2^+$; 675 = MNa^+ ; 653 = MH^+

RMN (DMSO)

0,93 (m, 2H du cyclohexyle) ; 1,10 à 2,00 (m, 13H, chaîne aliphatique) ; 1,80 (s) 1,84 (s) CH_3CO ; 2,60 à 3,10 (m, 10H) CH_2S, Ph-CH_2- ; 4,10 à 5,20 (m, 10H) CH_2X et CHX ; 7,00 à 7,35 (m, 5H aromatiques) ; 8,31 (m) 8,48 (d) 8,63 (d) 2H CO-NH-CH.

Etude pharmacologique des produits de l'invention : Mesure des IC_{50} par scintillation proximity essay (SPA).

La capacité des molécules à se lier à la protéine SrcSH2 est évaluée par compétition (mesure de l'IC_{50}) dans un test appelé Scintillation proximity assay (SPA). Ce test utilise des billes PVT (Amersham) qui contiennent le scintillant. Ces billes coatées avec de la streptavidine sont incubées dans un tampon MOPS dans des plaques 99 puits avec 50nM de protéine SH2 préalablement biotinylée puis avec le ligand EPQpYEEIPIYL marqué à l'iode 125. En se liant à la protéine fixée sur la bille le ligand active le scintillant qui émet une lumière mesurée dans un compteur à scintillation Wallac microβeta. La valeur obtenue en absence de tout compétiteur correspond à la liaison maximale du ligand sur la protéine. Cette méthode ne nécessite pas de séparer le ligand libre du lié.

Les molécules à tester sont diluées dans le tampon MOPS contenant 2% DMSO et ajoutées à différentes concentrations de 0,1nM à 100 µM dans les puits contenant le ligand, avant l'addition des billes coatées avec Src-SH2. Après 1 heure d'incubation une mesure de la liaison est effectuée au compteur à scintillation. L'inhibition de la liaison du ligand radiomarqué par les différentes concentrations de compétiteur permet d'évaluer les $IC5_0$ des molécules testées.

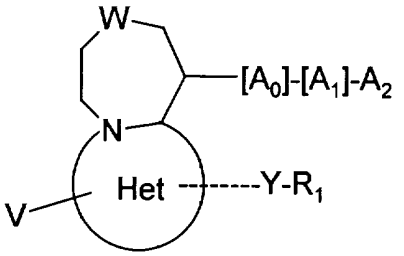
Résultat

Résultats SPA : Peptide de référence PYEEI ~ 0,2-0,4 µmol

EXEMPLES N°	IC_{50} (µMol)
1	1,51
2	6
5	8,5
8	12,7

REVENDICATIONS

1) Un composé de formule (I)



(I)

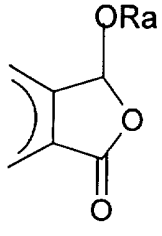
dans laquelle,

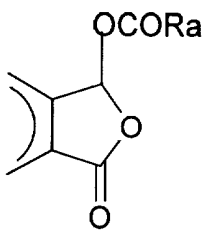
- W représente un groupement $-CH_2-$ ou S;
- Het représente un aryle hétérocyclique à 5 ou 6 chainons, accolé en position 3 et 4 à la thiazépine et renfermant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O ou S, dans lequel l'atome de soufre peut être substitué par 0, 1 ou 2 atomes d'oxygènes,
- V, lié à un atome de carbone de l'hétérocycle, représente un groupement R_3, OR_3 ou SR_3,
- $[A_0]$ représente un groupement choisi parmi $-(C(Ra)(Rb))_n-CO-NRi-$ ou $-(C(Ra)(Rb))_n-NRi-CO-$, n étant égal à 0,1,2 ou 3,
- $[A_1]$ représente un groupement choisi parmi $-CH(Z)-(C_1-C_4)-alkyle-(C_5-C_{14})-aryle-$, $-CH(Z)-(C_5-C_{14})-aryle-$, $-(C_1-C_4)-alkyle-(C_5-C_{14})-aryle-$, et $-(C_5-C_{14})-aryle-$,

dans lesquels Z est un atome d'hydrogène, un tétrazole, NRcR'c, NHCORc, CONHRc, $NHCO_2Rc$, NHCONHRc, NHSORc ou $NHSO_2Rc$; les dits radicaux aryles étant substitués ou non substitués par R_2 ou par R'_2;

- A_2 représente un groupement choisi parmi $-PO(ORd)(ORe)$, $-OPO(ORd)(ORe)$, $-B(ORd)(ORe)$, $-CRfRgPO(ORd)(ORe)$, $-O-CRfRgPO(ORd)(ORe)$, $-CRfRg-CO_2Rd$, $-O-CRfRg-CO_2Rd$, $-N(CRfRg-CO_2Rd)_2$, $-CO_2Rd$, $-CRfRg-CH_2-CO_2Rd$, $-CRfRgSO_3H$, $-O-CRfRgSO_3H$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHCO-PO(ORd)(ORe)$ et $-CO-PO(ORd)(ORe)$;

- R_3, Ra, Rb, Rc, Rd, Re ou Ri, indépendants les uns des autres, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_8)-alkyle-, (C_3-C_{18})-cycloalkyle-, (C_3-C_{18})-(cycloalkyl)-(C_1-C_8)-alkyle-, (C_5-C_{14})-aryle- ou (C_5-C_{14})-aryl-(C_1-C_4)-alkyle-, les dits radicaux étant substitués ou non substitués par R_2 ;
- Rf et Rg identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène, un halogène, ORc, NHRc, un radical CO_2Rd, CH_2CO_2Rd, SO_3H, PO(ORd)(ORe) ou tétrazole;
- éventuellement Ra et Rb forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 6 carbones,
- Y, lié à un atome de carbone de l'hétérocycle, représente un atome C=O, C=S, C=NH ou SO_2;
- R_1 représente un groupement -OH, -ORc, -NRcR'c, (C_1-C_4)-alkyle- ou halogène;
- R_2 représente un groupement (C_1-C_8)-alkyle-, (C_1-C_8)-alkoxy-, hydroxy-(C_1-C_8)-alkyle-, (C_1-C_8)-alkoxy-(C_1-C_8)-alkyle-, (C_1-C_3)-alkylènedioxy-, (C_5-C_{14})-aryle-, (C_5-C_{14})-aryloxy-, (C_5-C_{14})-aryl-(C_1-C_4)-alkyle-, (C_5-C_{14})-aryl-(C_1-C_4)-alkyloxy-, halogène, trihalogénométhyle-, hydroxyle, nitro, formyle, cyano, carboxy, $-CONH_2$, (C_1-C_8)-alkyloxycarbonyle-, amino, -NH-$((C_1-C_4)$-alkyle), $-N((C_1-C_4)alkyle)_2$, -NHCO-(C_1-C_4)-alkyle, -NHCO-(C_5-C_{14})-aryle, -CONH-(C_1-C_4)-alkyle, -CONH-(C_5-C_{14})-aryle, -CO-(C_1-C_4)-alkyle ou -CO-(C_5-C_{14})-aryle;
- R'_2 a les mêmes valeurs que A_2;
- éventuellement A_2 et R_2 forment ensemble avec l'aryle qui les porte, l'un des cycles à 5 chaînons suivants :



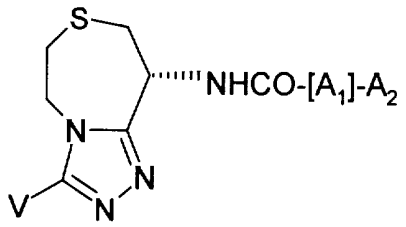


le trait en pointillé indique que le groupement Y-R_1 est optionnel, lesdits composés de formule (I) étant sous toutes leurs formes isomères possibles, seuls ou en mélange dans un rapport quelconque, ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables et leurs promédicaments (prodrugs).

2) Composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1 dans laquelle W représente un atome de soufre.

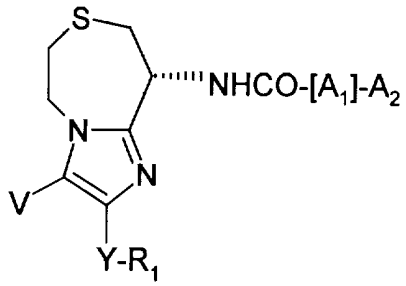
3) Composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2 dans laquelle Het représente un hétérocycle aromatique à 5 ou 6 chainons renfermant 2 ou 3 atomes d'azote et -[A_0]- représente le groupement -NHCO-.

4) Dérivés de thiazépine accolé en position 3 et 4 à un triazole tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 répondant à la formule (Ia)



V, A1 et A2 étant tels que définis à la revendication 1.

5) Dérivé de thiazépine accolé en position 3 et 4 à un imidazole tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 répondant à la formule (Ib)



V, Y, R_1, A_1 et A_2 étant tels que définis à la revendication 1.

6) Composé de formules (I), (Ia) ou (Ib) telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquelles - A_2 représente $-O-PO_3H_2$, $-CF_2-PO_3H_2$ ou $-CH(CO_2H)_2$ et se trouve en position para.

7) Composé de formules (I), (Ia) ou (Ib) telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquelles - $[A_1]$- représente $-CH(Z)-(C_1-C_4)$-alkyl-(C_5-C_{14})-aryle- ou (C_5-C_{14})-aryle-,ledit aryle étant éventuellement substitué par un groupement R_2 ou R'_2, R_2, R'_2 et Z étant tels que définis à la revendication 1.

8) Composé de formules (I), (Ia) ou (Ib) telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquelles Z représente de préférence NHCORc, $NHCO_2Rc$, dans lesquels Rc représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, le carbone portant le groupement Z présentant la configuration S

9) Composé de formules (I), (Ia) ou (Ib) telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans V représente de préférence OR_3 ou R_3 dans lesquels R_3 représente un groupement (C_1-C_6)-alkyle-, (C_3-C_{12})-cycloalkyle-,(C_3-C_{12})-cycloalkyl-(C_1-C_6)-alkyle- ou aryl-(C_1-C_6)-alkyle-

10) Composé de formules (I) ou (Ib) telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquelles Y est un groupement C=O et R_1 est OH, NH_2 ou un groupement alkyloxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone.

11) Un composé de formule (Ia) telle que définie à l'une quelconque des revendications 4 et 6 à 9 dans laquelle - $[A_1]$- représente $-CH(Z)-(C_1-C_4)$-alkyl-phényle- ou -phényle- éventuellement substitué en méta par un groupement R_2 ou R'_2

- A_2 représente $-O-PO_3H_2$, $-CF_2-PO_3H_2$ ou $-CH(CO_2H)_2$ et est en position para,

- Z représente NHCORc, $NHCO_2Rc$, dans lesquels Rc représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, le

carbone portant le groupement Z présentant la configuration S;

- V représente un radical R_3 représentant un groupement (C_3-C_{12})-cycloalkyl-(C_1-C_6)-alkyle-,(C_1-C_6)-alkyle ou aryl-(C_1-C_6)-alkyle-,

lesdits composés de formule (I) étant sous toutes leurs formes isomères possibles, seuls ou en mélange dans un rapport quelconque, ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables et leurs promédicaments (prodrugs).

12) Un composé de formule (Ib) telle que définie à l'une quelconque des revendications 5 à 9 dans laquelle

-[A_1]- représente -CH(Z)-(C_1-C_4)-alkyl-phényle- ou -phényle- éventuellement substitué en méta par un groupement R_2 ou R'_2,

- A_2 représente -O-PO_3H_2, -CF_2-PO_3H_2 ou -CH(CO_2H)$_2$ et est en position para,

- Z représente NHCORc, $NHCO_2Rc$, dans lesquels Rc représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, le carbone portant le groupement Z présentant la configuration S;

- V représente un radical OR_3 dans lequel R_3 représente un groupement un groupement (C_3-C_{12})-cycloalkyl-(C_1-C_6)-alkyle-,(C_1-C_6)-alkyle ou aryl-(C_1-C_6)-alkyle-,

- Y est un groupement C=O, et

- R_1 est un groupement hydroxy, NH_2, ou un groupement alkyloxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

lesdits composés de formule (I) étant sous toutes leurs formes isomères possibles, seuls ou en mélange dans un rapport quelconque, ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables et leurs promédicaments (prodrugs).

13) les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 12 dont les noms suivent :

. Acide [[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-[(3-cyclohexyl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-

oxopropyl]phényl]difluorométhyl]-phosphonique;

. Acide [[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-butyl-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-oxopropyl]phényl]difluorométhyl]-phosphonique;

. Acide [[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-[(2-cyclohexyl)éthyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-oxopropyl]phényl]difluorométhyl]-phosphonique;

. Acide [[4-((2S)-2-(acétylamino)-3-[[(9S)-3-[(3-(4-chlorophényl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]amino]-3-oxopropyl]phényl]difluorométhyl]-phosphonique;

. N2-acétyl-N-[(3-[(4-chlorophényl)propyl]-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]-4-(phosphonooxy)-L-Phénylalaninamide;

. N-[(9S)-3-(2-cyclohexyléthyl)-5,6,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]thiazépin-9-yl]-4-phosphonooxy)-Benzenamide;

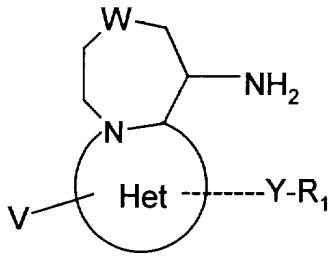
. 9-(9S)-[[(2S)-2(acétylamino)-3-[4-(phosphonodifluorométhyl)phényl]-1-oxopropyl)amino]-3-(2-cyclohexyléthoxy)-5,6,8,9-tétrahydro-Imidazo[1,2-d][1,4]thiazépine-2-carboxamide;

. 9-(9S)-[[(2S)-2(acétylamino)-3-[4-(phosphonooxy)phényl]-1-oxopropyl)amino]-3-(2-cyclohexyléthoxy)-5,6,8,9-tétrahydro-Imidazo[1,2-d][1,4]thiazépine-2-carboxylate d'éthyle;

ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables et leurs promédicaments (prodrugs).

14) Un procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, qui comprend le couplage de deux ou plusieurs fragments qui peuvent être dérivés par rétrosynthèse des composés de formule (I).

15) Un procédé selon la revendication 14 dans lequel on fait réagir une amine de formule (II)



dans laquelle Het, Y, V, w et R_1 sont tels que définis à la revendication 1 pour la formule (I) et où, le cas échéant, les groupes fonctionnels sont sous forme de précurseurs ou sous forme protégée,

avec un acide ou un dérivé d'acide de formule (III)

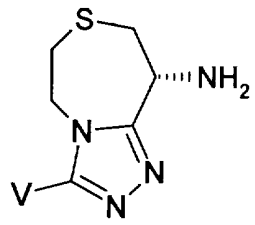
$$X\text{-}C(=O)\text{-}[A_1]\text{-}A'_2$$

dans laquelle $[A_1]$ est tel que défini plus haut dans la formule (I) et A'_2 représentant, outre les valeurs de A_2, le radical hydroxy, X est un groupe substituable par un nucléophile et où, le cas échéant, les groupes fonctionnels sont sous forme de précurseurs ou sous forme protégée, lesdits groupes fonctionnels éventuellement présents sous forme de précurseur ou sous forme protégée, étant par la suite convertis en groupes présents dans les composés de formule (I),certains composés de formule (I) pouvant si désiré ou si nécessaire, subir une ou plusieurs des réactions suivantes dans un ordre approprié :

- action d'un agent de déprotection partielle
- action d'un agent de déprotection totale,
- action de H-P(O)(ORd)(ORe) lorsque A'_2 représente OH,
- salification.

16) Procédé selon la revendication 15 caractérisé en ce que le composé de formule (III) est choisi parmi :
N-Boc-Tyr-O-(PO_3Bn_2), N-Ac-Tyr-O-(PO_3Bn_2), N-Boc-Tyr-CF_2-(PO_3Et_2), N-Ac-Tyr-CF_2-(PO_3Et_2).

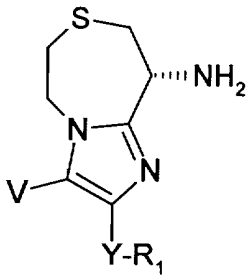
17) Procédé selon la revendication 15 de formation des composés de formule (Ia) telle que définie à la revendication 4 caractérisé en ce que le composé de formule (II)est le composé de formule (IIea) suivant :



IIea

V étant tel que défini à la revendication 1.

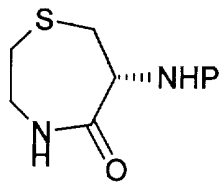
18) Procédé selon la revendication 15 de formation des composés de formule (Ib) telle que définie à la revendication 5 caractérisé en ce que le composé de formule (II)est le composé de formule (IIeb) suivant :



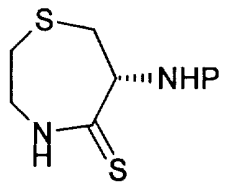
IIeb

V, Y et R1 étant tels que définis à la revendication 1.

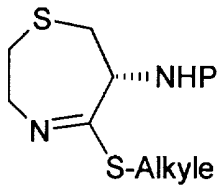
19) Procédé de préparation des composés de formule (II) telle que définie à la revendication 16 caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (IIa)



P étant un groupement protecteur de l'amine, à l'action d'un agent de formation de dérivés thiocétones correspondants tel que le P_2S_5, afin d'obtenir le composé de formule (IIb)



que l'on soumet à l'action d'un iodure ou chlorure d'alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone en milieu basique, afin d'obtenir le composé de formule (IIc)

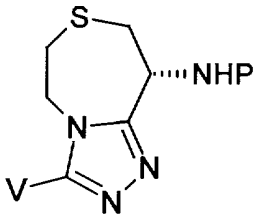


que l'on cyclise par

-soit par action d'un dérivé de formule (IVa)

$$V\text{-}CO\text{-}NH\text{-}NH_2,$$

V étant tel que défini à la revendication 1,
afin d'obtenir le dérivé bicyclique de formule (IIda)dans lequel l'hétérocycle accolé à la thiazépine est un triazole



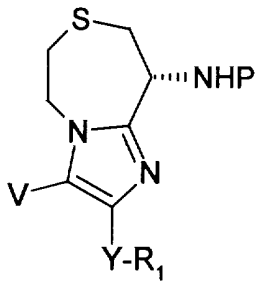
IIda

-soit par action d'un dérivé de formule (IVb)

$$H_2N\text{-}CH(CO_2Et)_2$$

puis, le cas échéant, transformation d'un groupement CO_2Et en YR_1 désiré, Y et R_1 étant tels que définis à la revendication

1, afin d'obtenir le dérivé bicyclique de formule (IIdb)dans lequel l'hétérocycle accolé à la thiazépine est un imidazole



IIdb

V représentant un groupement hydroxyle qui est ensuite alkylé, composés de formules (IIda) ou (IIdb) que l'on déprotège, notamment par hydrogènation catalytique, afin d'obtenir l'amine correspondante de formules (IIea) ou (IIeb) telles que définies aux revendications 17 et 18.

20) A titre de médicament, un composé de formule (I) et/ou ses sels physiologiquement acceptables et/ou ses prodrugs tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13.

21) Une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 12 et/ou ses sels physiologiquement acceptables et/ou ses prodrugs ainsi qu'un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs additifs.

22) A titre de médicament ayant une activité inhibitrice du récepteur Src SH2, un composé de formule (I) et/ou ses sels physiologiquement acceptables et/ou ses prodrugs tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13.

23) A titre de médicament ayant une activité inhibitrice de la résorption osseuse ou pour le traitement ou la prévention de l'ostéoporose, un composé de formule (I) et/ou ses sels physiologiquement acceptables et/ou ses prodrugs tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13.

24) A titre de médicament pour le traitement ou la prévention de l'immunité, de l'infection, de l'allergie, et des maladies autoimmunes, un composé de formule (I) et/ou ses sels physiologiquement acceptables et/ou ses prodrugs tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13.

25) A titre de médicament pour le traitement ou la prévention de maladies telles que les maladies prolifératives, le cancer, la resténose, l'inflammation, les allergies ou les maladies cardiovasculaires, un composé de formule (I) et/ou ses sels physiologiquement acceptables et/ou ses prodrugs tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13.

26) Utilisation des composés de formule (I) et/ou leurs sels physiologiquement acceptables et/ou leurs prodrugs tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de l'ostéoporose.

27) Utilisation des composés de formule (I) et/ou leurs sels physiologiquement acceptables et/ou leurs prodrugs tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de l'immunité, de l'infection, de l'allergie, et des maladies autoimmunes.

28) Utilisation des composés de formule (I) et/ou leurs sels physiologiquement acceptables et/ou leurs prodrugs tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de maladies telles que les maladies prolifératives, le cancer, la resténose, l'inflammation, les allergies ou les maladies cardiovasculaires.

29) Intermédiaires de formules (II), (IIb), (IIc), (IIda), (IIdb), (IIea) et (IIeb) tels que définis aux revendications 15, 17, 18 et 19.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

2796381

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

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

N° d'enregistrement national

FA 581560
FR 9909006

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
D,A	WO 95 25118 A (TRUSTEES OF TUFTS UNIVERSITY) 21 septembre 1995 (1995-09-21) * le document en entier *	1,20-28
D,A	WO 97 30079 A (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.) 21 août 1997 (1997-08-21) * le document en entier *	1,20-28
D,A	WO 97 12903 A (WARNER-LAMBERT CO.) 10 avril 1997 (1997-04-10) * le document en entier *	1,20-28
A	OSAMU UCHIKAWA: "Aminothiazole derivatives. I. A convenient synthesis of monocyclic and condensed 5-aminothiazole derivatives" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol. 31, no. 4, 1994, pages 877-887, XP002137194 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X * composés de formules 3a et 5 *	29
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 7, 15 août 1994 (1994-08-15) Columbus, Ohio, US; abstract no. 083336, AONO T ET AL: "Preparation of fused imidazole derivatives inhibiting formation of lipid peroxide" XP002137195 * abrégé * & JP 06 065241 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD;JAPAN)	29
T	WO 00 05246 A (HOECHST MARION ROUSSEL) 3 février 2000 (2000-02-03) * le document en entier *	1-29

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.7)

C07F
A61K
A61P
C07D

1

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
9 mai 2000	Beslier, L

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)