

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



PCT



(43) Date de la publication internationale
2 mai 2008 (02.05.2008)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/049994 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **A61P 25/16** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2007/001703

(22) Date de dépôt international :

17 octobre 2007 (17.10.2007)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0609331 24 octobre 2006 (24.10.2006) FR

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

(72) Inventeurs; et

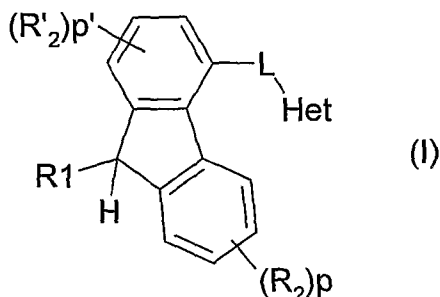
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **THOMP-
SON, Fabienne** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Départe-
ment Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

MAILLIET, Patrick [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Dé-
partement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR). **RUXER, Jean-Marie** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aven-
tis, Département Brevets, 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR). **GOULAOUIC, Hélène** [FR/FR];
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR). **VALLEE, François** [FR/FR];
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR). **MINOUX, Hervé** [FR/FR];
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue
de France, F-75013 Paris (FR). **PILOGE, Fabienne**
[FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BERTIN, Luc**
[FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR). **HOURCADE,
Stéphane** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département
Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
MENDEZ-PEREZ, Maria [ES/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt (DE). **HAMLEY,
Peter** [GB/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt (DE).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NEW FLUORENE DERIVATIVES, COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME AND USE THEREOF AS INHIBITORS OF THE PROTEIN CHAPERONE HSP 90

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DU FLUORENE, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION COMME INHIBITEURS DE LA PROTEINE CHAPERONE HSP90



(57) Abstract: The invention relates to new products of the formula (I) in which: Het is an optionally substituted mono- or bicyclic heterocycle containing 1 to 4 heteroatoms selected from N, O or S; R1 is X-(A-B)n-CONH2, X-(A-B)n-O-CONH2, X-(A-B)n-NH-CONH2, X-(CH2)m-heterocycloalkyl, X-(CH2)m-aryl and X-(CH2)m-heteroaryl with X being -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH2-O-, -NH-CO-CH2-S-CH2-CO-NH-, -NH-CO-(CH2)2-SO2-, -NH-CO-CH2-N(CH3)-CO-; A and B represent a simple bond, CH2, CH-alkyl, CH-aralkyl, n = 1,2 and m = 0, 1; R2 and R'2 represent H, halogen, CF3, nitro, cyano, alkyl, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy free or esterified by an alkyl, carboxamide, CO-NH(alkyl) and NH-CO-alkyl radical; p = 1 to 4 and p' = 1 to 3; L represents a simple bond, CH2, C(O), O, S or NH, all said

radicals being optionally substituted. The invention also relates to all the isomeric forms of the products and the salts thereof used as drugs.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I), dans lesquels Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique, de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O ou S, éventuellement substitué; R1 représente X-(A-B)n-CONH2, X-(A-B)n-O-CONH2, X-(A-B)n-NH-CONH2, X-(CH2)m-hétérocycloalkyle, X-(CH2)m-aryle et X-(CH2)m-hétéroaryle avec X représente -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH2-O-, -NH-CO-CH2-S-CH2-CO-NH-, -NH-CO-(CH2)2-SO2-, -NH-CO-CH2-N(CH3)-CO-; A et B représentent simple liaison, CH2, CH-alkyle, CH-aralkyle, n = 1,2 et m = 0, 1; R2 et R'2 représente H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et NH-CO-alkyl; p = 1 à 4 et p' = 1 à 3; L représente simple liaison, CH2, C(O), O, S ou NH, tous ces radicaux étant éventuellement substitués; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments.

WO 2008/049994 A1



(74) Mandataire : BOURGOUIN-MULLER, Alessandra;
Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

NOUVEAUX DERIVES DU FLUORENE, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION COMME
INHIBITEURS DE LA PROTEINE CHAPERONE HSP90

La présente invention concerne de nouveaux composés chimiques, dérivés tricycliques et plus particulièrement de nouveaux dérivés hétérocycliques de carbazole, d'azacarbazole, de phénanthridine, de phénothazine, de phénoxazine et de dibenzazépine, les compositions qui les contiennent, et leur utilisation comme médicaments.

Plus particulièrement, l'invention concerne, selon un premier aspect, de nouveaux dérivés hétérocycliques de carbazole, de phénanthridine, de phénothazine de phénoxazine et de dibenzazépine présentant une activité anticancéreuse, et en particulier une activité inhibitrice de la protéine chaperone Hsp90, et plus particulièrement via l'inhibition de l'activité catalytique de type ATPasique de la protéine chaperone Hsp90.

15 Protéines Chaperones :

Les chaperones moléculaires de la famille « Heat Shock Proteins » (HSPs), classées en fonction de leur masse moléculaire (Hsp27, Hsp70, Hsp90...), sont des éléments clés de l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines cellulaires, responsables du repliement correct des protéines. Elles jouent un rôle vital en réponse au stress cellulaire. Les HSPs, et en particulier Hsp90, sont également impliquées dans la régulation de diverses fonctions majeures de la cellule, via leur association avec diverses protéines clients impliquées dans la prolifération cellulaire ou l'apoptose (Jolly C. et Morimoto R.I., J. N. Cancer Inst. (2000), 92, 1564-72 ; Smith D.F. et al., Pharmacological Rev. (1998), 50, 493-513 ; Smith D.F. , Molecular Chaperones in the Cell, 165-178, Oxford University Press 2001).

Chaperone Hsp90 et inhibiteurs d'Hsp90 dans le traitement des cancers :

La chaperone Hsp90, qui représente 1 à 2% du contenu protéique de la cellule a été récemment mise en évidence comme une cible particulièrement prometteuse en thérapie anticancéreuse (cf pour revue : Moloney A. et

Workman P., Expert Opin. Biol. Ther. (2002), 2(1), 3-24 ; Chiosis et al, Drug Discovery Today (2004), 9, 881-888). Cet intérêt tient en particulier aux interactions cytoplasmiques d'Hsp90 avec les principales protéines clients d'Hsp90, protéines qui sont impliquées dans les six mécanismes de progression des tumeurs, tels que définis par Hanahan D. et Weinberg R.A. (Cell (2002), 100, 57-70), à savoir :

- une capacité à proliférer en l'absence de facteurs de croissance : EGFR-R/HER2, Src, Akt, Raf, MEK, Bcr-Abl, Flt-3 ...
- une capacité à échapper à l'apoptose : forme mutée de p53, Akt, survivine
- 10 ...
- une insensibilité aux signaux d'arrêt de prolifération : Cdk4, Plk , Wee1 ...
- une capacité à activer l'angiogénèse : VEGF-R, FAK, HIF-1, Akt ...
- une capacité à proliférer sans limite répliative : hTert ...
- une capacité à envahir de nouveaux tissus et à métastaser : c-Met

15 Parmi les autres protéines clients de Hsp90, des récepteurs aux hormones stéroïdiennes, tels que le récepteur à l'estrogène ou le récepteur à l'androgène, présentent également un intérêt important dans le cadre des thérapies anticancéreuses.

Il a été montré récemment que la forme alpha d'Hsp90 avait également un rôle extracellulaire via son interaction avec la métalloprotéase MMP-2, elle-même impliquée dans l'invasion tumorale (Eustace B.K. et al, Nature Cell Biology (2004), 6, 507-514).

Hsp90 est constituée de deux domaines N- et C-terminaux séparés par une région fortement chargée. L'interaction dynamique entre ces deux domaines, coordonnée par la fixation de nucléotides et de co-chaperones, détermine la conformation de la chaperone et son état d'activation. L'association des protéines clients dépend principalement de la nature des co-chaperones Hsp70/Hsp40, Hop60 etc ... et de la nature du nucléotide ADP ou ATP liée au domaine N-terminal de Hsp90. Ainsi l'hydrolyse de l'ATP en ADP et le

25

30

facteur d'échange ADP/ATP contrôlent l'ensemble de la « machinerie » chaperone, et il a été montré qu'il suffit de prévenir l'hydrolyse de l'ATP en

- ADP – activité ATPasique d'Hsp90 – pour libérer dans le cytoplasme des protéines-clients qui seront alors dégradées au protéasome (Neckers L et Neckers K, Expert Opin. Emerging Drugs (2002), 7, 277-288 ; Neckers L, Current Medicinal Chemistry, (2003), 10, 733-739 ; Piper P.W., Current Opin. Invest. New Drugs (2001), 2, 1606-1610) .

Rôle d'Hsp90 et de ses inhibiteurs dans des pathologies autres que le cancer :

Diverses pathologies humaines sont la conséquence d'un repliement incorrect de protéines clés, conduisant notamment à des maladies neurodégénératives suite à l'agrégation de certaines protéines comme dans les maladies d'Alzheimer et de Huntington ou les maladies liées aux prions (Tytell M. et Hooper P.L., Emerging Ther. Targets (2001), 5, 267-287). Dans ces pathologies, des approches visant à inhiber Hsp90 dans le but d'activer les voies de stress (Hsp70 par exemple) pourraient être bénéfiques (Nature Reviews Neuroscience 6 : 11, 2005). Quelques exemples sont cités ci-dessous :

- i) La maladie de Huntington : Cette maladie neurodégénérative est due à une extension de triplets CAG dans l'exon 1 du gène codant pour la protéine huntingtine. Il a été montré que la geldanamycine inhibe l'agrégation de cette protéine du fait de la surexpression des chaperones Hsp70 et Hsp40 (Human Molecular Genetics 10 : 1307, 2001).
- ii) La maladie de Parkinson : Cette maladie est due à la perte progressive des neurones dopaminergiques et caractérisée par l'agrégation de la protéine alpha-synuclein. Il a été montré que la geldanamycine est capable de protéger la drosophile contre la toxicité de l'alpha-synuclein sur les neurones dopaminergiques.
- iii) L'ischémie cérébrale focale : Il a été montré dans un modèle animal de rat que la geldanamycine protège le cerveau contre l'ischémie cérébrale, et ce du fait de l'effet de stimulation de la transcription

des gènes codant pour les « heat-shock proteins » par un inhibiteur d'Hsp90.

- iv) Les maladies d'Alzheimer et la sclérose en plaques : Ces maladies sont dues en partie à l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de la forme inductible de la NOS (Nitric oxide synthase) dans le cerveau, et cette expression délétère est supprimée par la réponse au stress. En particulier, les inhibiteurs d'Hsp90 sont capables d'enranger cette réponse au stress, et il a été montré in vitro que la geldanamycine et le 17-AAG présentent une activité anti-inflammatoire dans des cellules gliales de cerveau (J. Neuroscience Res. 67 : 461, 2002).
- v) La sclérose latérale amyotrophique : Cette maladie neurodégénérative est due à la perte progressive des neurones moteurs. Il a été montré que l'arimoclomol, un inducteur « heat-shock proteins », retarde l'évolution de la maladie dans un modèle animal (Nature Medicine 10 : 402, 2004). Etant donné qu'un inhibiteur d'Hsp90 est également un inducteur des protéines heat-shock (Mol. Cell Biol. 19 : 8033, 1999 ; Mol. Cell Biol. 18 : 4949, 1998), il est probable qu'un effet bénéfique pourrait être obtenu également dans cette pathologie pour ce type d'inhibiteurs.

D'autre part, un inhibiteur de la protéine Hsp90 pourrait être potentiellement utile dans diverses maladies, autres que le cancer cité précédemment, telles que des infections parasitaires, virales, fongiques, ou des maladies neurodégénératives et ce par une action directe sur Hsp90 et des protéines clients particulières. Quelques exemples sont présentés ci-dessous :

- vi) la malaria : la protéine Hsp90 de Plasmodium falciparum présente 59% d'identité et 69% de similarité avec la protéine Hsp90 humaine, et il a été montré que la geldanamycine inhibe la

croissance du parasite in vitro (Malaria Journal 2 : 30, 2003 ; J. Biol. Chem. 278 : 18336, 2003 ; J. Biol. Chem. 279: 46692, 2004).

vii) Les filarioses de Brugia et de Bancroft: ces parasites filaires lymphatiques possèdent une protéine Hsp90 pouvant potentiellement être inhibée par des inhibiteurs de la protéine humaine. En effet, il a été montré pour un autre parasite proche, le *Brugia pahangi*, que ce dernier est sensible à l'inhibition par la geldanamycine. Les séquences de *B. pahangi* et humaines sont identiques à 80% et similaires à 87%. (Int. J. for Parasitology 35: 627, 2005)

viii) La toxoplasmose: *Toxoplasma gondii*, le parasite responsable de la toxoplasmose, possède une protéine chaperone Hsp90, pour laquelle il a été montré l'induction au cours de la conversion tachyzoite-bradyzoite, correspondant au passage de l'infection chronique vers la toxoplasmose active. De plus, la geldanamycine bloque in vitro cette conversion tachyzoite-bradyzoite (J. Mol. Biol. 350 : 723, 2005)

ix) Les mycoses résistantes aux traitements: Il est possible que la protéine Hsp90 potentialise l'évolution de la résistance aux drogues, en permettant à de nouvelles mutations de se développer. Par conséquent, un inhibiteur de Hsp90, seul ou en combinaison avec un autre traitement antifongique, pourrait se révéler utile dans le traitement de certaines souches résistantes (Science 309 : 2185, 2005). De plus, l'anticorps anti-Hsp90 développé par Neu Tec Pharma démontre une activité contre *C. albicans*, sensible et résistant au fluconazole, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* et *C. parapsilosis* in vivo (Current Molecular Medicine 5 : 403, 2005).

x) L'hépatite B: Hsp90 est l'une des protéines de l'hôte qui interagit avec la transcriptase inverse du virus de l'hépatite B au cours du cycle de réplication du virus. Il a été montré que la geldanamycine

inhibe la réplication de l'ADN viral et l'encapsulation de l'ARN viral (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1060, 1996)

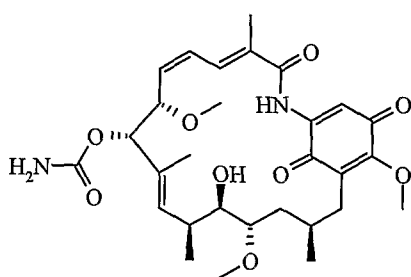
- xi) L'hépatite C : La protéine Hsp90 humaine participe à l'étape de clivage entre les protéines NS2 et NS3 par la protéase virale. La geldanamycine et le radicicol sont capables d'inhiber ce clivage NS2/3 in vitro (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 : 13931, 2001)
- xii) Le virus de l'Herpes : La geldanamycine a démontré des activités d'inhibition de la réplication du virus HSV-1 in vitro, et ce avec un bon index thérapeutique (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 48 : 867, 2004). Les auteurs ont également trouvé une activité de la geldanamycine sur les autres virus HSV-2, VSV, Cox B3, HIV-1 et le coronavirus SARS (données non montrées).
- xiii) La dengue (ou grippe tropicale) : Il a été montré que la protéine humaine Hsp90 participe à l'étape d'entrée du virus, en formant un complexe contenant également Hsp70 qui sert de récepteur au virus ; Un anticorps anti-Hsp90 diminue le pouvoir infectieux du virus in vitro (J. of Virology 79 : 4557, 2005)
- xiv) L'atrophie musculaire spinale et bulbaire : (SBMA : Spinal and bulbar muscular atrophy), une maladie neurodégénérative héréditaire caractérisée par une extension de triplets CAG dans le gène du récepteur aux androgènes. Il a été montré que le 17-AAG, un dérivé de la Geldanamycine, présente une activité in vivo sur des animaux transgéniques servant de modèles expérimentaux de cette maladie (Nature Medicine 11 : 1088, 2005).

25

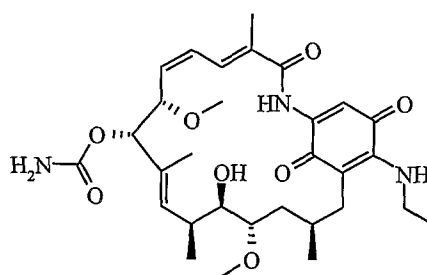
Inhibiteurs d'Hsp90 :

Les premiers inhibiteurs connus d'Hsp90 sont des composés de la famille des amsamycines, en particulier la Geldanamycine (1) et l'Herbimycine A. Des études de rayon X ont montré que la Geldanamycine se lie au site ATP du domaine N-terminal d'Hsp90 où elle inhibe l'activité ATPasique de la chaperone (Prodromou C. et al, Cell (1997), 90, 65-75)

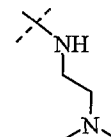
Actuellement le NIH et Kosan BioSciences assurent le développement clinique du 17-AAG (2), qui est un inhibiteur d'Hsp90 dérivé de la geldanamycine (1), qui bloque l'activité ATPasique d'Hsp90, en se liant au site de reconnaissance N-terminal de l'ATP. Les résultats des essais cliniques de phase I du 17-AAG (1) conduisent aujourd'hui à initier des essais de phase II, mais orientent aussi les recherches vers des dérivés plus solubles tel que l'analogue 3 (17-DMAG de Kosan BioSciences), porteur d'une chaîne diméthylaminée à la place du résidu méthoxy, et vers des formulations optimisées du 17AAG (CNF1010 de Conforma Therapeutics) :



Geldanamycine (1)



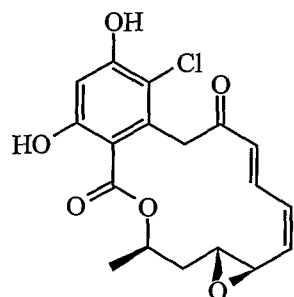
17- AAG (2)



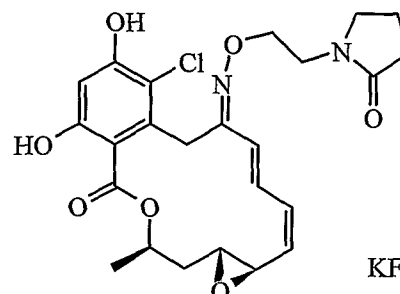
17-DMAG (3)

L'analogue réduit du 17-AAG (WO 2005063714 / US 2006019941) est également en études cliniques de phase I depuis peu par la société Infinity Pharmaceuticals. De nouveaux dérivés de geldanamycine ont été décrits récemment (WO2006016773 / US6855705 / US 2005026894/ WO2006 /050477 / US 2006205705).

Le Radicicol (4) est également un inhibiteur d'Hsp90 d'origine naturelle (Roe S.M. et al, J. Med Chem. (1999), 42, 260-66). Toutefois, si celui-ci est de loin le meilleur inhibiteur in vitro d'Hsp90, son instabilité métabolique vis à vis des nucléophiles soufrés le rend difficilement utilisable in vivo. Des dérivés oximes bien plus stables tel que le KF 55823 (5) ou le KF 25706 ont été développés par la société Kyowa Hakko Kogyo (Soga et al, Cancer Research (1999), 59, 2931-2938)

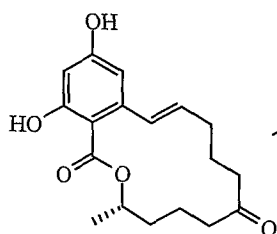


Radicol (4)

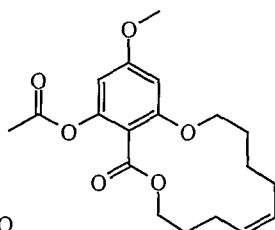


KF 55823 (5)

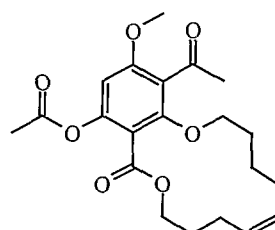
Des structures d'origine naturelle apparentées au radicol ont également été récemment décrites, comme la zéaralénone (6) par la société
 5 Conforma Therapeutics (WO 03041643) ou les composés (7-9).



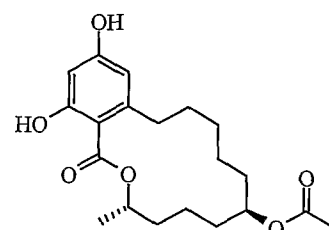
Zéaralénone (6)



7



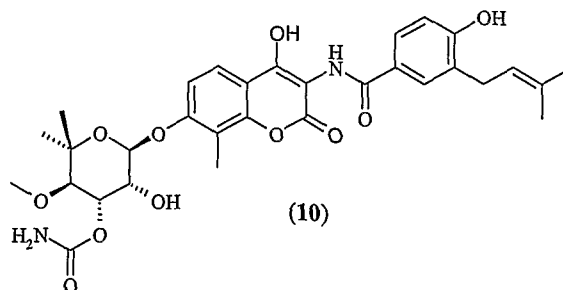
8



Zéaralanol acétate (9)

La demande de brevet US2006089495 décrit des composés mixtes comprenant un noyau quinone, comme les dérivés d'amsamycine, et un
 10 noyau résorcinol comme les analogues de radicol, comme inhibiteurs d'Hsp90.

Un inhibiteur d'Hsp90 d'origine naturelle, la novobiocine (10) se lie à un site ATP différent situé dans le domaine C-terminal de la protéine (Itoh H. et al, Biochem J. (1999), 343, 697-703. Récemment des analogues simplifiés
 15 de la Novobiocine ont été identifiés comme plus puissants inhibiteurs d'Hsp90 que la Novobiocine elle-même (J. Amer. Chem. Soc. (2005), 127(37),



(10)

12778-12779).

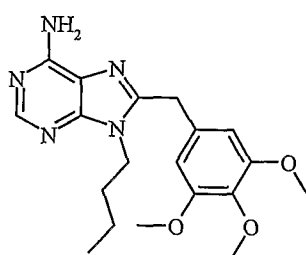
La demande de brevet WO 2006/050501 revendique des analogues de Novobiocine comme inhibiteurs d'Hsp90.

- 5 Un depsipeptide, nommé Pipalamycin ou ICI101 a également été décrit comme inhibiteur non compétitif du site ATP d'Hsp90 (J. Pharmacol. Exp. Ther. (2004), 310, 1288-1295).

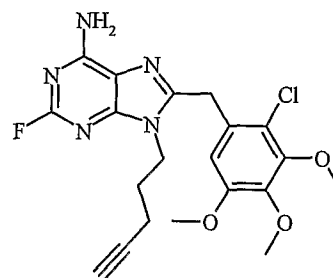
La Sherperdine, nonapeptide KHSSGCAFL, mime une partie de la séquence K79-K90 (KHSSGCAFLSVK) de la Survivine et bloque l'interaction
10 des protéines de la famille IAP avec Hsp90 in vitro (WO 2006014744).

Des petits peptides, comprenant une séquence de type Otoferline (YSLPGYMKLLGA), ont été récemment décrits comme inhibiteurs de Hsp90 (WO 2005072766).

Des purines, comme les composés PU3 (11) (Chiosis et al, Chem.
15 Biol. (2001), 8, 289-299) et PU24FCI (12) (Chiosis et al, Curr. Canc. Drug



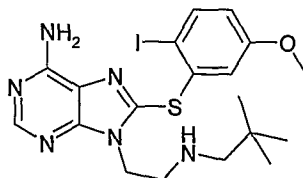
(11)



(12)

Targets (2003), 3, 371-376 ; WO 2002/036075) ont également été décrites comme inhibiteurs d'Hsp90 :

Un dérivé de purine CNF2024 (13) a été récemment introduit en clinique par la société Conforma therapeutics, en collaboration avec le Sloan
20 Kettering Memorial Institute for Cancer Research (WO 2006/084030).



(13)

La demande de brevet FR2880540 (Aventis) revendique une autre famille de purines inhibitrices d'Hsp90.

La demande de brevet WO2004/072080 (Cellular Genomics) revendique une famille de 8-hétéroaryl-6-phényl-imidazo[1,2-a]pyrazines
5 comme modulateurs de l'activité d'hsp90.

La demande de brevet WO2005/028434 (Conforma Therapeutics) revendique des aminopurines, des aminopyrrolopyrimidines, des aminopyrazolopyrimidines et des aminotriazolopyrimidines comme inhibiteurs d'Hsp90.

10 La demande de brevet WO2004/050087 (Ribotarget/Vernalis) revendique une famille de pyrazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO2004/056782 (Vernalis) revendique une nouvelle famille de pyrazoles utiles pour traiter des pathologies liées à
15 l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO2004/07051 (Vernalis) revendique des dérivés d'arylisoxazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO2004/096212 (Vernalis) revendique une
20 troisième famille de pyrazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO2005/00300 (Vernalis) revendique de manière plus générale des hétérocycles à 5 chaînons, substitués par des radicaux aryles, utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des
25 « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet JP2005/225787 (Nippon Kayaku) revendique une autre famille de pyrazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande WO2006/018082 (Merck) revendique une autre famille de pyrazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2005/00778 (Kyowa Hakko Kogyo) revendique une famille de dérivés de benzophénone comme inhibiteurs d'Hsp90, utiles pour le traitement des tumeurs.

La demande de brevet WO2005/06322 (Kyowa Hakko Kogyo)
5 revendique une famille de dérivés de résorcinol comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2005/051808 (Kyowa Hakko Kogyo) revendique une famille de dérivés d'acides résorciny-l-benzoïques comme inhibiteurs d'Hsp90.

Les demandes de brevet WO2005/021552, WO2005/0034950,
10 WO2006/08503 WO2006/079789 et WO2006/090094 (Vernalis) revendiquent des familles de pyrimidothiophènes ou de pyridothiophènes , utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande WO2006/010595 (Novartis) revendique une famille
15 d'indazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande WO2006/010594 (Novartis) revendique une famille de dihydrobenzimidazolones comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006/055760 (Synta Pharma) revendique une famille de diaryl-triazole comme inhibiteurs d'Hsp90.

20 La demande de brevet WO2006/087077 (Merck) revendique une famille de (s-triazol-3-yl)phenols comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet FR2882361 (Aventis) revendique une famille de 3-aryl-1,2-benzisoxazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006/091963 (Serenex) revendique des
25 familles de tétrahydroindolones et de tétrahydroindazolone comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet DE10200509440 (Merck) revendique une famille de thiénopyridines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet W02006/095783 (Nippon Kayaku) revendique
30 une famille de triazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

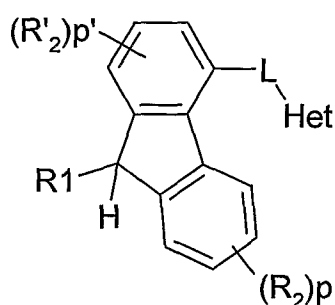
La demande de brevet WO2006101052 (Nippon Kayaku) revendique une famille de dérivés acétyléniques comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006105372 (Conforma Therapeutics) revendique une famille d'alkynyl pyrrolo[2,3-d]pyrimidines comme inhibiteurs
5 d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006101052 (Nippon Kayaku) revendique une famille de dérivés acétyléniques comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006105372 (Conforma Therapeutics) revendique une famille d'alkynyl pyrrolo[2,3-d]pyrimidines comme inhibiteurs
10 d'Hsp90.

La présente invention concerne des produits de formule (I) :



(I)

dans lesquels :

- 15 Het représente un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé – de type dihydro ou tétrahydro – mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi N O ou S, éventuellement substitué par un plusieurs radicaux R identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,
R est dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle,
20 hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle , carboxamide, CO-NH(alkyl) et CON(alkyl)₂, NH-CO-alkyl, NH-SO₂-alkyl et hétérocycloalkyle, tous les radicaux alkyle, alkoxy, alkylthio et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués,
25 R1 est choisi dans le groupe constitué par X-(A-B)_n-CONH₂, X-(A-B)_n-O-CONH₂, X-(A-B)_n-NH-CONH₂, X-(CH₂)_m-hétérocycloalkyle, X-(CH₂)_m-aryle

- et X-(CH₂)_m-hétéroaryle avec X représente -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH₂-O- ; -NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH- ; -NH-CO-(CH₂)₂-SO₂- ; -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO- ; A et B identiques ou différents représentent indépendamment une simple liaison, CH₂, CH-alkyle, CH-aralkyle, n = 1,2 et
- 5 m = 0, 1,
- R₂ et R'₂, identiques ou différents, sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio (méthylthio), carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et
- 10 NH-CO-alkyl, tous les radicaux alkyle, alkoxy et alkylthio étant éventuellement substitués,
- p et p' identiques ou différents représentent respectivement les entiers 1 à 4 et 1 à 3 ;
- L est choisi parmi simple liaison, CH₂, C(O), O, S ou NH,
- 15 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 20 La présente invention concerne notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels :
- Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique, de 5 à 10 chainons contenant de 1 à 3 hétéroatomes, choisis parmi N O ou S, éventuellement substitué par un plusieurs radicaux R identiques ou différents tels que décrits
- 25 ci-dessous,
- R est dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, méthylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et CON(alkyl)₂, NH-CO-alkyl, NH-SO₂-alkyl et hétérocycloalkyle, tous les
- 30 radicaux alkyle, alkoxy, alkylthio et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués ;

- R1 représente $\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_4\text{-CONH}_2$; ou
- R1 représente le radical $-\text{X}-(\text{CH}_2)_m\text{-hétéroaryle}$ avec X représente $-\text{O-C(O)}$, $-\text{NH-C(O)}$, NH-CS , $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-O-}$; $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CO-NH-}$; $-\text{NH-CO-}$
- 5 $(\text{CH}_2)_2\text{-SO}_2\text{-}$ ou $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CO-}$ et $m = 0, 1$, ces radicaux hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, hydroxyle, les radicaux alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, et les radicaux NH_2 , NHalk et CONH_2 ;
- 10 R2 et R'2, identiques ou différents, sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, les atomes d'halogène et le radical amino ;
- p et p' identiques ou différents représentent respectivement les entiers 1 ;
- L représente une simple liaison et C(O),
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et
- 15 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I) .
- Dans les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus et ci-dessous, tous les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle,
- 20 phényle et hétéroaryle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; cyano ; mercapto, nitro ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; tétrazolyle ; $-\text{NH}_2$, $-\text{NH(alk)}$, $-\text{N(alk)(alk)}$; $-\text{SO}_2\text{-NH-CO-NH-alkyle}$; $-\text{SO}_2\text{-NH-CO-NH-phényle}$; COalkyle , CONH_2 , O-C(O)-NH_2 , O-C(O)-alk , $-\text{C(O)-NH(alk)}$; $-\text{C(O)-N(alk)(alk)}$, CO-NH-alk-O-alk , $-\text{NH-C(O)-(alk)}$, $-\text{N(alk)-C(O)-(alk)}$; $-\text{NH-COOalkyle}$, NH-CO-NH_2 , alkyle, acyle ; alkylthio, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alcoxy et phénoxy eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH(alk)}$
- 30 et $-\text{N(alk)(alk)}$.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit, les termes indiqués ont les significations qui suivent :

- le terme halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode et de préférence de fluor, chlore ou brome.
- 5 - le terme radical alkyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle et également heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle et dodécyle, ainsi que
10 leurs isomères de position linéaires ou ramifiés. On cite plus particulièrement les radicaux alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaires ou ramifiés.
- le terme radical alcoxy désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au
15 plus 12 atomes de carbone et préférentiellement 6 atomes de carbone choisi par exemple parmi les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy, hexoxy et heptoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- Le terme alkylthio ou alkyl-S- désigne un radical linéaire ou ramifié
20 renfermant au plus 12 atomes de carbone et représente notamment les radicaux méthylthio, éthylthio, isopropylthio et heptylthio. Dans les radicaux comportant un atome de soufre, l'atome de soufre peut être oxydé en radical SO ou S(O)₂.
- le terme radical acyle ou r-CO- désigne un radical linéaire ou ramifié
25 renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical r représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou aryle, ces radicaux ayant les valeurs indiquées ci-dessus et étant éventuellement substitués comme indiqué : on cite par exemple les radicaux formyle, acétyle, propionyle, butyryle ou
30 benzoyle, ou encore valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle

- le terme radical cycloalkyle désigne un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et désigne notamment les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle,
- 5 - le terme radical cycloalkylalkyle désigne un radical dans lequel cycloalkyle et alkyle sont choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus : ce radical désigne ainsi par exemple les radicaux cyclopropylméthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle et cycloheptylméthyle.
- 10 - par radical acyloxy, on entend les radicaux acyl-O- dans lesquels acyl a la signification indiquée ci-dessus : on cite par exemple les radicaux acétoxy ou propionyloxy.
- par radical acylamino, on entend les radicaux acyl-N- dans lesquels acyl a la signification indiquée ci-dessus.
- 15 - le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radicaux phényle ou naphthyle.
- Par arylalkyle on entend les radicaux résultant de la combinaison des radicaux alkyle cités précédemment éventuellement substitués et les radicaux aryles également cités ci-dessus, éventuellement substitués : on cite par exemple les radicaux benzyle, phényléthyle, 2-phénéthyle, triphénylméthyle
20 ou naphthyléméthyle.
- le terme radical hétérocyclique désigne un radical carbocyclique saturé (hétérocycloalkyle) ou partiellement ou totalement insaturé (hétéroaryle) constitué de 4 à 10 chaînons interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de
25 soufre.
- Comme radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, oxirannyle, oxolannyle, dioxolannyle, pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, imidazolidine-2,4-dione, pyrazolidinyle, morpholinyle ou encore

tétrahydrofuryle, hexahydropyranne, tétrahydrothiényne, chromanyle, dihydrobenzofuranyne, indolinyle, perhydropyranyle, pyrindolinyle, tétrahydroquinoléinyle, tétrahydroisoquinoléinyle ou thioazolidinyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués.

- 5 Parmi les radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux pipérazinyle éventuellement substitué, N-méthylpipérazinyle, pipéridyle, éventuellement substitués, pyrrolidinyle éventuellement substitué, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, morpholinyle, hexahydropyranne ou thioazolidinyle.
- 10 Par radical hétérocycloalkylalkyle, on entend les radicaux dans lesquels les restes hétérocycloalkyle et alkyle ont les significations précédentes

parmi les radicaux hétéroaryles à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle, pyrrolyle, tétrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, isoxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle,

15 thiényne, triazolyle.

Parmi les radicaux hétéroaryles à 6 chaînons on peut citer notamment les radicaux pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyrimidyle, pyridazinyle, pyrazinyle.

- Comme radicaux hétéroaryles condensés contenant au moins un
- 20 hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, on peut citer par exemple benzothiényne, benzofuryle, benzopyrrolyle, benzothiazolyle, benzimidazolyle, imidazopyridyle, purinyle, pyrrolopyrimidinyle, pyrolopyridinyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzisothiazolyle, thionaphtyle, chroményne, indolizinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, indolyle,
- 25 indazolyle, purinyle, quinolyle, isoquinolyle et naphtyridinyle.

- Par radical alkylamino, on entend les radicaux dans lesquels le radical alkyl est choisi parmi les radicaux alkyle cités ci-dessus. On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone et on peut citer par exemple les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butylamino, linéaire ou
- 30 ramifié.

Par radical dialkylamino, on entend les radicaux dans lesquels les radicaux alkyl identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux alkyle cités ci-dessus. Comme précédemment on préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone et on peut citer par exemple les radicaux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino linéaire ou ramifié.

Le terme patient désigne les êtres humains mais aussi les autres mammifères.

Le terme "Prodrug" désigne un produit qui peut être transformé in vivo par des mécanismes métaboliques (tel que l'hydrolyse) en un produit de formule (I). Par exemple, un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe hydroxyle peut être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère. Ou encore un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe carboxy peut être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère.

On peut citer à titre d'exemples des esters de produits de formule (I) contenant un groupe hydroxyle tels que les acétates, citrates, lactates, tartrates, malonates, oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maléates, méthylène-bis-b-hydroxynaphthoates, gentisates, iséthionates, di-p-toluoyltartrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, camphorsulfonates, benzenesulfonates, p-toluènesulfonates, cyclohexylsulfamates et quinate.

Des esters de produits de formule (I) particulièrement utiles contenant un groupe hydroxyle peuvent être préparés à partir de restes acides tels que ceux décrits par Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, page 2503-2507: ces esters incluent notamment des (aminométhyl)-benzoates substitués, dialkylamino-méthylbenzoates dans lesquels les deux groupements alkyle peuvent être liés ensemble ou peuvent être interrompus par un atome d'oxygène ou par un atome d'azote éventuellement substitué soit un atome d'azote alkylé ou encore des morpholino-méthylbenzoates, e.g. 3- ou 4-(morpholinométhyl)-benzoates, et (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates, e.g. 3- ou 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs, les composés suivants.

- 5 - parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino
- 10 méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,
- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle,
- 15 éthoxycarbonyle, tert-butoxy-carbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxy-méthyle, propionyloxyméthyle,
- 20 méthylthiométhyle, diméthyl-aminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux tels que les radicaux alkyloxycarbonyle par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butyl ou tert-butyloxycarbonyle, cyclobutyloxycarbonyle, cyclopentyloxycarbonyle ou cyclohexyloxycarbonyle.

- 25 On peut également citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle tels que pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxyméthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxycarbonyloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou éthyle, les radicaux
- 30 isopropyloxycarbonyloxy méthyle ou éthyle.

Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

Par carboxy amidifié, on entend les radicaux du type $-\text{CONH}_2$ dont les atomes d'hydrogène sont éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle pour former des radicaux alkylamino ou dialkylamino eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-dessous, ces radicaux pouvant également former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique tel que définie ci-dessus.

Par carboxy salifié on entend les sels formés par exemple avec un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut également citer les sels formés avec les bases organiques telles que la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine. On préfère le sel de sodium.

Lorsque les produits de formule (I) comportent un radical amino salifiable par un acide il est bien entendu que ces sels d'acides font également partie de l'invention. On peut citer les sels fournis avec les acides chlorhydrique ou méthanesulfonique par exemple.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérie peut être définie dans son sens large comme l'isomérie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant

peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérisie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisie géométrique ou isomérisie cis-trans. Le terme stéréoisomère est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention concerne particulièrement les produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans
10 lesquels Het est choisi parmi les radicaux imidazolyle, benzofuranyle, quinoléinyle, pyridinyle, indolyle, benzoxazolyle, pyrimidinyle, triazolopyridinyle, benzoxazinyle, quinoxalinyle, indazolyle, pyrrolopyridinyle, tétrahydro-1,8-naphtyridinyle, imidazopyridinyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux R identiques ou
15 différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano et morpholino;

R1 représente le radical —NH-C(O)-hétéroaryle, avec hétéroaryle choisi parmi les radicaux quinolyle, pyridyle, purines, quinoxaline, pyrazole, pyrimidinyle, pyrrolo[2,3-b]pyridine, pyrrolo[2,3-c]pyrimidine, imidazo[4,5-
20 b]pyridine, ces radicaux hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux méthyle, éthyle, NH₂, Nhalk et NH-Me,

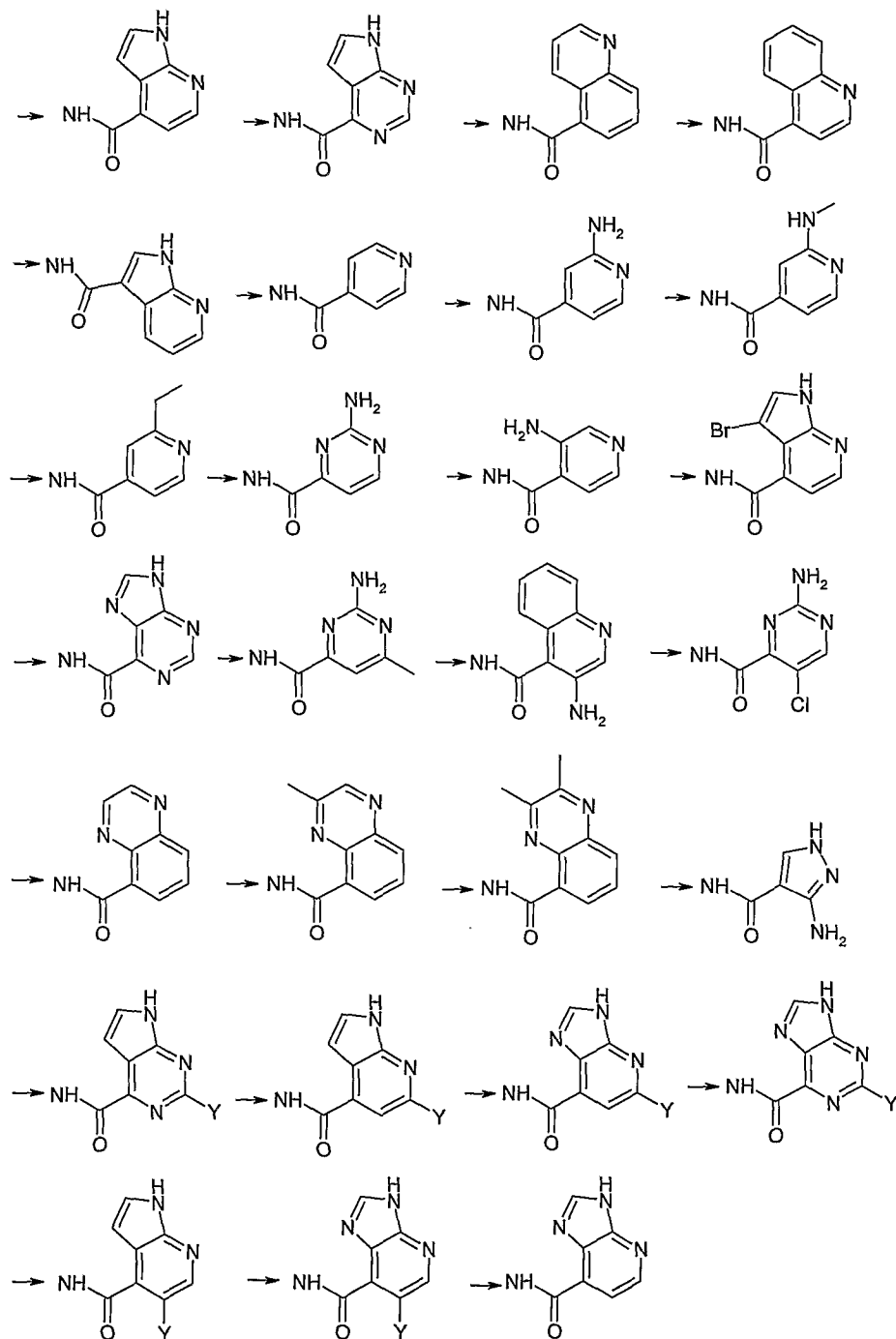
R2 et R'2, représentent H,

L représente simple liaison ou C(O),

25 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ib) .

La présente invention concerne ainsi plus particulièrement les produits de
30 formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels Het, R2, R'2, p, p' et L ont

l'une quelconque des significations définies ci-dessus et R1 est choisi parmi les radicaux suivants :



- 5 avec Y représente un atome d'halogène ou un radical méthyle ou éthyle, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi

que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

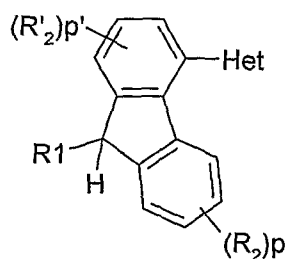
La présente invention concerne tout particulièrement les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dont les noms suivent :

- 5 - [4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique
- [4-(benzofuran-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-
10 b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-fluorène-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.
- [4-(1H-indol-2-yl)-9H-fluorène-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 15 - [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorène-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorène-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorène-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-
20 b]pyridine-4-carboxylique
- (4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl)-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 25 - [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 7H-pyrrolo[2,3-c]pyrimidine-4-carboxylique
- [4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-
30 imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique

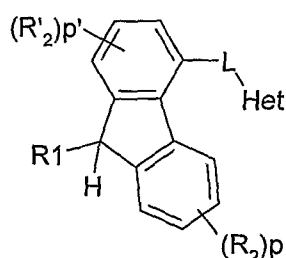
- [4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique
- 5 - [4-(indazole-1-carbonyl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de
- 10 l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- Enantiomère dextrogyre du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique
- 15 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques.

La présente invention concerne ainsi les produits de fomule (I) répondant à la

20 fomule (Ia) dans laquelle L représente une simple liaison et les produits de fomule (I) répondant à la fomule (Ib) dans laquelle L représente CH₂, C(O), O, S ou NH représentés comme suit :



(Ia)



(Ib)

- 25 dans lesquels Het, R1, R2, R2', p et p' ont les valeurs définies ci-dessus pour les produits de fomule (I)

lesdits produits de formule (Ia) ou (Ib) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de
 5 formule (Ia) ou (Ib) .

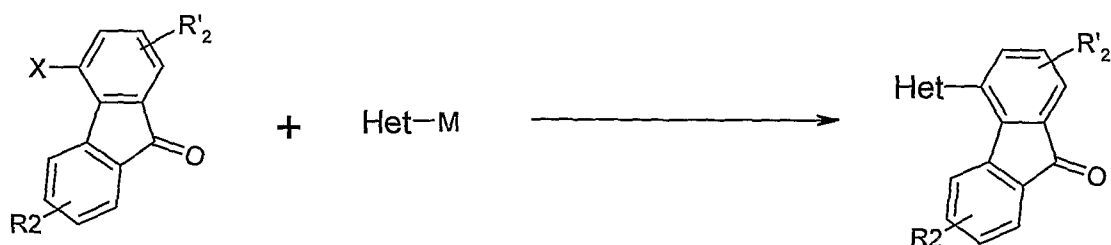
Les produits de formule (I) répondant à la formule (Ia) ou (Ib) selon la présente invention peuvent être préparés selon les méthodes connues de l'homme du métier et particulièrement selon les méthodes décrites ci-après: la présente invention a ainsi également pour objet les méthodes de synthèse
 10 des produits de formule (Ia) ou (Ib) selon la présente invention et notamment les méthodes générales de synthèses décrites dans les schémas ci-après.

Méthodes générales de synthèses des produits de formule générale (Ia) :

Réaction de couplage à partir d'une 4-halo-fluorène-9-one :

Une première méthode générale de synthèse consiste à coupler une 9H-4-
 15 halo-fluorène-9-one - telle que la 9H-4-bromo-fluorène-9-one, qui peut être obtenue selon J. Amer. Chem. Soc. 1935, , 2443-6 ou la 9H-4-iodo-fluorène-9-one, qui peut être obtenue selon Helv. Chim. Acta 1973, 3044-9 – ou le triflate de la 9-H-4-hydroxy-fluorène-9-one avec un dérivé organométallique d'hétérocycle, selon le schéma 1 :

20



X = Br, I, OTf ...

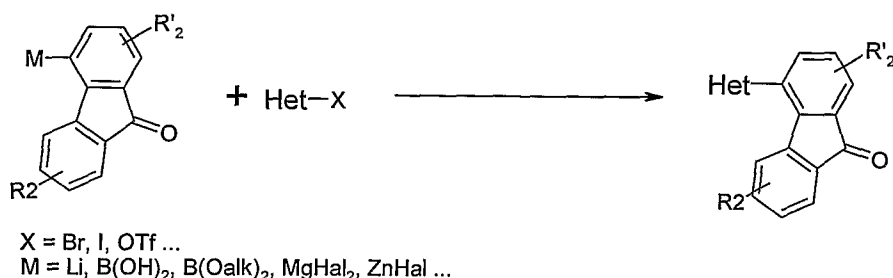
M = Li, B(OH)₂, B(Oalk)₂, MgHal₂, ZnHal ...

Schéma 1

Dans le cadre de l'invention, il est particulièrement avantageux d'utiliser un
 25 acide boronique comme dérivé organométallique d'hétérocycle.

Dans le cadre de l'invention, il est particulièrement avantageux d'effectuer le couplage en présence d'un catalyseur dérivé de palladium (0), dans les conditions d'une réaction de type Suzuki.

- 5 Réaction de couplage à partir d'un dérivé organométallique de fluorèn-9-one-4-yle : Dans une deuxième méthode générale de synthèse, le couplage inverse peut être envisagé, en particulier en utilisant un hétérocycle bromé ou iodé et un dérivé organométallique de fluorèn-9-one, tel que l'acide 9-oxo-fluorène-4-boronique ou l'un de ses esters, selon le schéma 2 :



10

Schéma 2

Formation de l'hétérocycle à partir d'un dérivé d'acide ou d'aldéhyde de fluorèn-9-one-4-yle :

- 15 Dans une troisième méthode générale de synthèse, lorsque ledit hétérocycle est de type benzimidazole, benzoxazole, ou benzothiazole, attaché au dérivé de fluorène par sa position 2, il est particulièrement avantageux de former ledit hétérocycle par couplage d'un dérivé d'orthophénylènediamine ou d'orthoaminophénol ou d'orthoaminothiophénol avec un acide, un chlorure d'acide ou un aldéhyde en position 4 d'une fluorèn-9-one, suivi de cyclisation, selon le schéma 3 :

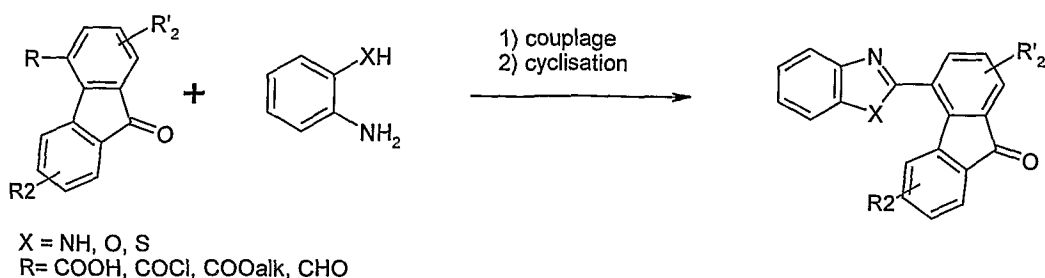


Schéma 3

Lorsqu'on utilise un acide fluorèn-9-one-4-carboxylique, il est particulièrement avantageux d'activer cet acide à l'aide d'un agent de couplage connu de
5 l'homme de l'art, tel que chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), en présence de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT).

Diverses conditions de cyclisation du mélange d'amides intermédiaires peuvent être utilisées dans le cadre de l'invention, tels que l'acide acétique ou un mélange d'acide et d'anhydride trifluoroacétique. Il est également
10 particulièrement avantageux dans le cadre de l'invention d'effectuer ce type de cyclisation thermique en milieu acide par chauffage dans un réacteur micro-onde.

Lorsqu'on utilise un dérivé de fluorèn-9-one-4-carboxaldéhyde, il est avantageux dans le cadre de l'invention, d'opérer :

- 15 - soit par chauffage micro-onde en présence de silice, selon Tetrahedron Lett. 1998 , 39, 4481-84 ;
- soit en présence de dichloro-dicyano-benzoquinone (DDQ), selon Tetrahedron 1995, 51, 5813-18 ;
- soit en présence d'un mélange de chlorure de thionyle et de pyridine, selon
20 E.P. 511187 ;
- soit en présence de chlorure ferrique, selon Eur. J. Med. Chem. 2006, 31, 635-42.

Lorsque ledit hétérocycle est de type imidazole, oxazole, ou thiazole , attaché au dérivé de fluorène par sa position 2, il est particulièrement avantageux de
25 former ledit hétérocycle à partir d'un acide, d'un chlorure d'acide d'un ester ou d'un aldéhyde en position 4 d'une fluorèn-9-one, en opérant selon le schéma 4 :

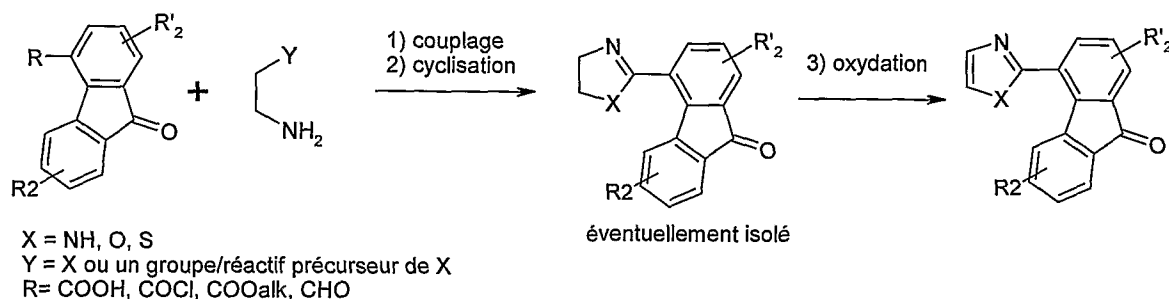


Schéma 4

Dans le cadre de l'invention il est particulièrement avantageux d'opérer :

- 5 1. dans le cas où ledit hétérocycle est un imidazole ou une imidazoline :
 - à partir d'une 2-azido-éthylamine, selon Tetrahedron, 47(38), 1991, 8177-94,
 - d'une éthylènediamine, selon Biorg. Med. Chem Lett. 12(3), 2002, 471-75,
 - 10 - de glyoxal et d'ammoniaque, selon J. Med. Chem., 46(25), 2003, 5416-27 ;
- 15 2. dans le cas où ledit hétérocycle est un oxazole ou une oxazoline :
 - à partir d'un 2-azido-éthanol, selon J. Org. Chem., 61(7), 1996, 2487-96,
 - 15 - d'un 2-aminoéthanol, selon J. Med. Chem. 47(8), 2004, 1969-86 ou Khim. Geterosikl. Soed. 1984(7), 881-4,
 - de diéthylacétal de 2-aminoacétaldéhyde, selon Heterocycles, 39(2), 1994, 767-78 ;
- 20 3. dans le cas où ledit hétérocycle est thiazole ou une thiazoline :
 - à partir d'une 2-chloro-éthylamine et de réactif de Lawesson, selon Helv. Chim. Acta, 88(2), 2005, 187-95,
 - d'un 2-aminoéthanethiol, selon J. Org. Chem. 69(3), 2004, 811-4, ou Tetrahedron Lett., 41(18), 2000, 3381-4,
- 25 D'une manière plus générale, il est avantageux dans le cadre de l'invention, de former un hétérocycle quelconque à partir d'un acide, d'un chlorure d'acide d'un ester ou d'un aldéhyde en position 4 d'une fluorène-9-one, par

l'une quelconque des méthodes de synthèse connues de l'homme de l'art, telles que celles décrites dans Comprehensive Organic Chemistry, par D. Barton et al. (Pergamon Press) ou Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) ou Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

5

La transformation du radical C=O en radicaux CHR1 tels que définis dans la formule générale (Ia) peut être effectuée selon les méthodes générales connues de l'homme de l'art, en particulier celles décrites dans Comprehensive Organic Chemistry, par D. Barton et al. (Pergamon Press), Advanced Organic Chemistry, par J. Marsh (Wiley Interscience), ou Compendium of Organic Synthetic methods (Wiley Interscience).

Réaction de couplage à partir d'un dérivé bromé ou organométallique de fluorèn-4-yle substitué en position 9 par un radical CHR1: Une quatrième méthode générale de synthèse consiste à effectuer d'abord la transformation du radical C=O d'un dérivé fluorèn-9-one, substitué en position 4, par un halogène, un triflate, un boronate ou un acide boronique 9-oxo-fluorène-4-carboxylique, en radical CHR1, tel que défini dans la formule générale (Ia), puis à coupler le dérivé obtenu avec un dérivé d'hétérocycle convenablement substitué par un halogène, un boronate ou acide boronique.

Formation de l'hétérocycle à partir d'un dérivé d'acide ou d'aldéhyde de fluorèn-4-yle substitué en position 9 par un radical CHR1 : Une cinquième méthode générale de synthèse consiste à former l'hétérocycle après avoir introduit préalablement le radical CHR1 sur un acide, un ester, un chlorure d'acide ou un aldéhyde en position 4 de noyau fluorène.

Lorsque ledit hétérocycle est de type benzimidazole, benzoxazole, ou benzothiazole, attaché au dérivé de fluorène par sa position 2, il est avantageux d'effectuer d'abord la transformation du radical C=O d'un dérivé fluorèn-9-one, substitué en position 4, par un dérivé d'acide carboxylique – acide, chlorure d'acide ou ester – ou par un aldéhyde, en radical CHR1, tel

que défini dans la formule générale (I), puis à coupler le dérivé obtenu avec un dérivé d'o.phénylènediaminediamine ou d'o.aminophénol ou d'o.aminothiophénol, selon les conditions décrites précédemment.

Lorsque ledit hétérocycle est de type imidazole, oxazole, ou thiazole, attaché
5 au dérivé de fluorène par sa position 2, il est avantageux d'effectuer d'abord la transformation du radical C=O d'un dérivé fluorèn-9-one, substitué en position 4, par un dérivé d'acide carboxylique – acide, chlorure d'acide ou ester – ou par un aldéhyde, en radical CHR¹, tel que défini dans la formule générale (I), puis à former l'hétérocycle selon les méthodes décrites
10 précédemment.

D'une manière plus générale, il est avantageux dans le cadre de l'invention, de former un hétérocycle quelconque à partir d'un acide, d'un chlorure d'acide d'un ester ou d'un aldéhyde en position 4 d'un noyau fluorène substitué en position 9 par un radical CHR¹, par l'une quelconque des
15 méthodes de synthèse connues de l'homme de l'art, telles que celles décrites dans Comprehensive Organic Chemistry, par D. Barton et al. (Pergamon Press) ou Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) ou Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

20 Préparation des composés de formule générale (Ib) dans lesquels L = CO

Les composés de formule générale (Ib), dans lesquels L = CO, et pour lesquels l'hétérocycle Het est fixé via un atome de carbone, peuvent être avantageusement préparés par une réaction de type Friedel-Crafts selon le schéma 6 :

- 25 - soit par action d'un acide ou d'un chlorure d'acide fluorèn-9-one-4-carboxylique sur un hétérocycle suffisamment riche en électrons, notamment selon la méthode la méthode décrite dans Eur. J. Med. Chem 1988, 23(2), 165-72 ;
- 30 - soit par action d'un chlorure d'acide hétérocyclique sur un dérive de fluorèn-9-one.

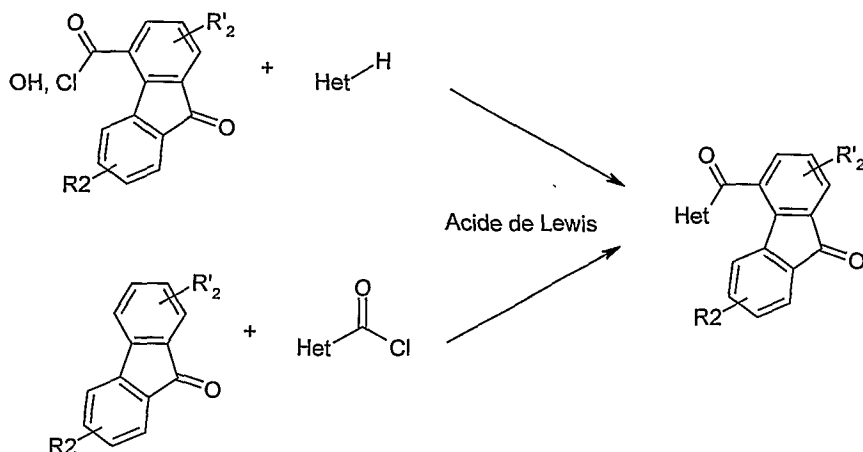


Schéma 6

Les composés de formule générale (Ib), dans lesquels L = CO, et pour lesquels l'hétérocycle Het est fixé via un atome d'azote, tels que par exemple
 5 les hétérocycles de type pyrrole, pyrazole, imidazole, indole, isoindole, indazole, benzimidazole ou imidazo[4,3-c]pyridine, peuvent être avantageusement préparés par couplage d'un anion dérivé dudit hétérocycle avec un chlorure d'acide fluorén-9-one-4-carboxylique selon le schéma 7 :

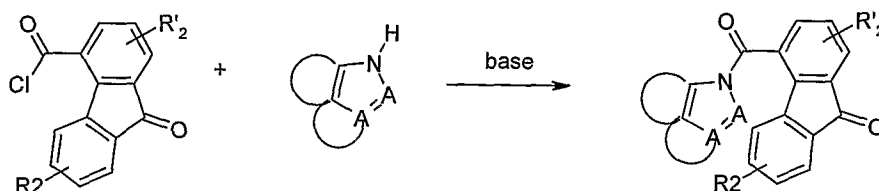


Schéma 7

Les composés de formule générale (Ib), dans lesquels L = CH₂ peuvent être avantageusement préparés selon l'une des méthodes générales décrites dans le schéma 8,

- soit par couplage entre un dérivé de 4-halogénométhyl-fluorén-9-one et un composé organique hétérocyclique ;
- soit par cyclisation entre un dérivé d'acide (flurén-9-one-4-yl)acétique et un noyau aromatique ou hétéroaromatique ortho-disubstitué :

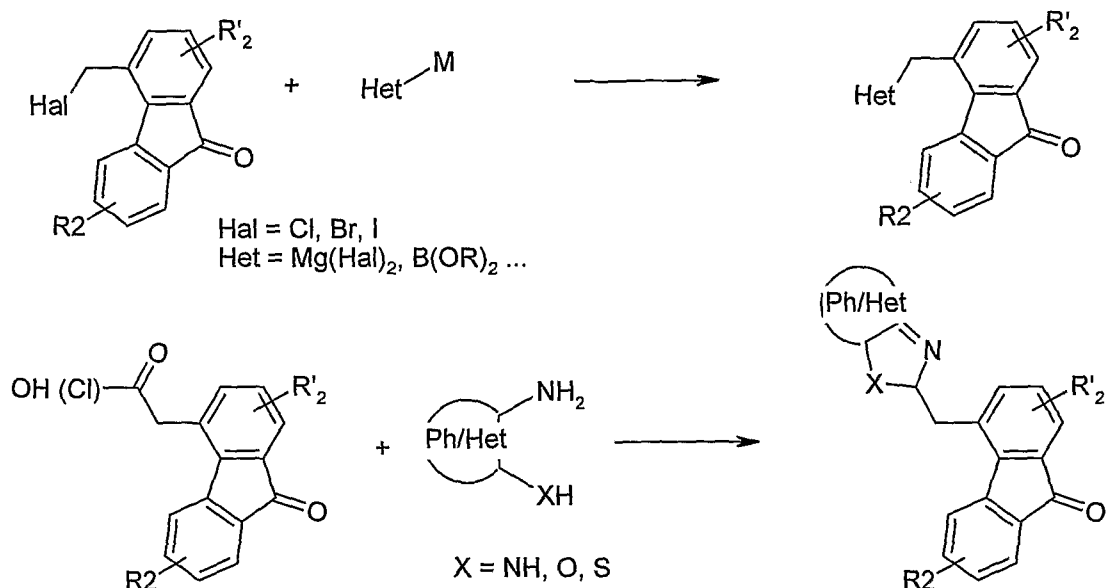


Schéma 8

Les composés de formule générale (Ib), dans lesquels L = O peuvent être
 5 préparés selon l'une quelconque des méthodes générales de synthèse d'
 aryl(hétéroaryl)éthers connues de l'homme de l'art, notamment celles
 utilisant une catalyse avec de l'iodure de cuivre, en partant :

- soit d'une 4-halogéno-fluorèn-9-one et d'un sel alcalin d'hydroxy-
hétérocycle ;
- 10 - soit d'un sel alcalin de 4-hydroxy-fluorèn-9-one et d'un halogénure
d'hétéroaryle.

Les composés de formule générale (Ib), dans lesquels L = S peuvent être
 préparés selon l'une quelconque des méthodes générales de synthèse d'
 aryl(hétéroaryl)thioéthers connues de l'homme de l'art, notamment celles
 15 utilisant une catalyse avec de l'acétate de palladium, en partant :

- soit d'une 4-halogéno-fluorèn-9-one et d'un sel alcalin de mercapto-
hétérocycle ;
- soit d'un sel alcalin de 4-mercapto-fluorèn-9-one et d'un halogénure
d'hétéroaryle.

La transformation du radical C=O en radicaux CHR1 tels que définis dans la formule générale (Ib) dans lesquels L = CO, CH₂, O et S peut être effectuée selon les méthodes générales connues de l'homme de l'art, en particulier celles décrites dans Comprehensive Organic Chemistry, par D. Barton et al.

5 (Pergamon Press), Advanced Organic Chemistry, par J. Marsh (Wiley Interscience), ou Compendium of Organic Synthetic methods (Wiley Interscience), selon le schéma 9 :

Pour préparer les composés de formule générale (Ib) dans lesquels L = NH, il est particulièrement avantageux dans le cadre de l'invention, d'inverser la
 10 séquence réactionnelle, en transformant d'abord le radical C=O en radical CHR1, à partir d'un dérivé de 4-nitro-fluorèn-9-one, puis en réduisant le groupe nitro en fonction amine primaire, et enfin en effectuant une hétéroarylation de ladite amine primaire avec un bromure ou un iodure hétérocyclique en présence de palladium(0), dans les conditions de la
 15 réaction d'Hartwig-Buchwald, selon le schéma général 10 :

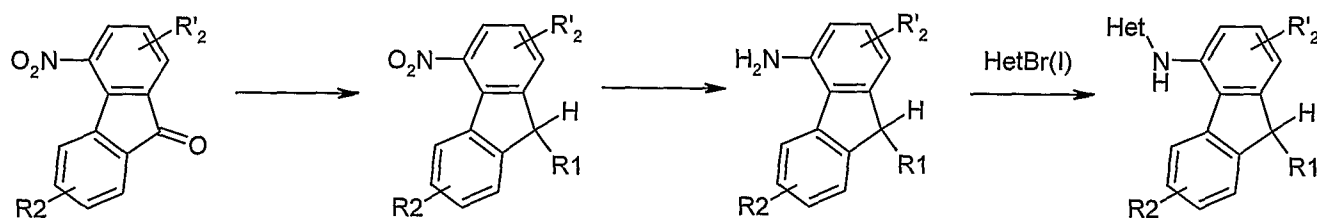


Schéma general 10

Les réactions décrites ci-dessus peuvent être réalisées selon les conditions
 20 décrites dans la préparation des exemples ci-après et également selon les méthodes générales connues de l'homme de l'art, en particulier celles décrites dans : Comprehensive Organic Chemistry, par D. Barton et al. (Pergamon Press) ; Advanced Organic Chemistry, par J. Marsh (Wiley Interscience).

25 Les produits objet de la présente invention sont doués de propriétés pharmacologiques intéressantes: on a constaté qu'ils possédaient notamment

des propriétés inhibitrices des activités des protéines chaperones et notamment de leurs activités ATPasiques.

Parmi ces protéines chaperones, on cite notamment la chaperone humaine HSP90.

- 5 Les produits répondant à la formule générale (I) tels que définis ci-dessus présentent ainsi une activité inhibitrice de la chaperone Hsp90 importante .

Des tests donnés dans la partie expérimentale ci-après illustrent l'activité inhibitrice de produits de la présente invention vis-à-vis de telles protéines chaperones.

- 10 Ces propriétés rendent donc les produits de formule générale (I) de la présente invention utilisables comme médicaments pour le traitement de tumeurs malignes.

Les produits de formule (I) peuvent également être utilisés dans le domaine vétérinaire.

- 15 L'invention a donc pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits de formule générale (I) pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a particulièrement pour objet l'application à titre de médicaments, des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dont les noms suivent :

- [4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique
- 20 - [4-(benzofuran-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 25 - [4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.

- [4-(1H-indol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 5 - [4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- (4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide
- 10 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 7H-pyrrolo[2,3-c]pyrimidine-4-carboxylique
- 15 - [4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique
- [4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-
- 20 pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique
- [4-(indazole-1-carbonyl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 25 - [4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-
- 30 pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

- Enantiomère dextrogyre du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique

ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères,
5 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

- 10 L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formule générale (I).

Ces compositions peuvent être présentées sous forme de solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules,
15 de sirops, de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre
20 de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg par jour chez l'homme, par voie orale.

- 25 La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à inhiber l'activité de protéines chaperones et notamment d'Hsp90.

La présente invention concerne ainsi particulièrement l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine chaperone est HSP90.

- 5 La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine chaperone de type Hsp90 et notamment une telle maladie
10 chez un mammifère.

- La présente invention concerne l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie appartenant au groupe suivant: les maladies
15 neurodégénératives telles que la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, l'ischémie cérébrale focale, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques et la sclérose latérale amyotrophique, la malaria, les filarioses de Brugia et de Bancroft, la toxoplasmose, les mycoses résistantes aux traitements, l'hépatite B, l'hépatite C, le virus de l'Herpes, la dengue (ou
20 grippe tropicale), l'atrophie musculaire spinale et bulbaire, désordres de la prolifération de cellules mésangiales, thromboses, rétinopathies, psoriasis, dégénération musculaire, maladies en oncologie, cancers.

- La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables
25 desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des maladies en oncologie.

- La présente invention concerne particulièrement l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un
30 médicament destiné à traiter des cancers.

Parmi ces cancers, la présente invention s'intéresse tout particulièrement au traitement des tumeurs solides et au traitement de cancers résistants aux agents cytotoxiques

La présente invention concerne ainsi notamment l'utilisation de produits de
5 formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications
précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de
formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers
parmi lesquels les cancers du poumon, du sein et de l'ovaire, les
glioblastomes, les leucémies myéloïdes chroniques, les leucémies
10 lymphoblastiques aiguës, les cancers de la prostate, du pancréas et du
colon, les mélanomes métastatiques, les tumeurs de la thyroïde et les
carcinomes rénaux .

Aussi parmi les principales indications potentielles d'inhibiteurs d'Hsp90,
peut-on citer, à titre non limitatif:

- 15 - les cancers du poumon « à non petites cellules », les cancers du sein, les
cancers de l'ovaire et les glioblastomes qui surexpriment EGF-R ou HER2 ;
- les leucémies myéloïdes chroniques qui surexpriment Bcr-Abl ;
- les leucémies lymphoblastiques aiguës qui surexpriment Flt-3 ;
- les cancers du sein, de la prostate, du poumon, du pancréas, du colon ou de
20 l'ovaire qui surexpriment Akt ;
- les mélanomes métastatiques et les tumeurs de la thyroïde qui surexpriment
la forme mutée de la protéine B-Raf ;
- les cancers de la prostate androgène-dépendants et androgène-
indépendants ;
- 25 - les cancers du sein estrogène-dépendants et estrogène-indépendants ;
- les carcinomes rénaux qui surexpriment HIF-1a ou la protéine c-met mutée.

La présente invention s'intéresse encore plus particulièrement au traitement du cancer du sein, du colon et des poumons.

La présente invention concerne aussi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables
5 desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à la chimiothérapie de cancers.

A titre de médicaments selon la présente invention destinés à la chimiothérapie de cancers, les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou
10 radiothérapie ou alternativement en association avec d'autres agents thérapeutiques.

La présente invention concerne ainsi notamment les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie contre le cancer.

15 De tels agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux utilisés communément.

Comme exemples d'inhibiteurs connus de protéines kinases, on peut citer notamment la butyrolactone, le flavopiridol, la 2-(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine, l'olomucine, le Glivec ainsi que l'Iressa.

20 Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent ainsi également être avantageusement utilisés en combinaison avec des agents anti-prolifératifs : à titre d'exemples de tels agents anti-prolifératifs mais sans toutefois se limiter à cette liste, on peut citer les inhibiteurs d'aromatase, les antiestrogènes, les inhibiteurs de topoisomérase I, les inhibiteurs de
25 topoisomérase II, les agents actifs sur les microtubules, les agents d'alkylation, les inhibiteurs d'histone désacétylase, les inhibiteurs de farnésyl transférase, les inhibiteurs de COX-2, les inhibiteurs de MMP, les inhibiteurs de mTOR, les antimétabolites antinéoplastique, les composés du platine, les inhibiteurs de protéasome, comme le Bortezomib, les inhibiteurs d'Histone
30 Déacétylase (HDACs), comme le SAHA, et notamment les inhibiteurs

d'HDAC6, les composés faisant décroître l'activité des protéines kinases et également les composés anti-angiogéniques, les agonistes de la gonadoréline, les anti-androgènes, les bengamides, les biphosphonates et le trastuzumab.

- 5 On peut citer ainsi à titre d'exemples, des agents anti-microtubules, comme les taxoides, les epothilones, les vinka-alkaloides, des agents d'alkylation tels que cyclophosphamide, des agents DNA-intercalant comme le cis-platinum, et l'oxaliplatine, des agents interactifs sur topoisomérase comme la camptothécine et dérivés, les anthracyclines comme l'adriamycine, des
10 antimétabolites comme le 5-fluorouracile et dérivés et analogues.

Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être préparés par l'application ou l'adaptation de méthodes connues et notamment des méthodes décrites dans la littérature comme par exemple celles décrites par R.C.Larock dans: Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers,
15 1989.

Dans les réactions décrites ci-après, il peut être nécessaire de protéger des groupes fonctionnels réactifs tels que par exemple des groupements hydroxy, amino, imino, thio ou carboxy, quand ceux-ci sont désirés dans le produit final mais quand leur participation n'est pas souhaitée dans les réactions de
20 synthèse des produits de formule (I). On peut utiliser des groupes protecteurs conventionnels en accord avec les pratiques usuelles standard comme ceux décrits par exemple par T.W. Greene and P.G.M.Wuts dans "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples non limitatifs de
25 produits de départ: d'autres produits de départ peuvent être trouvés dans le commerce ou préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Exemples illustrant l'invention: Les exemples dont la préparation suit illustrent la présente invention sans toutefois la limiter.

Tous les exemples décrits ont été caractérisés par spectroscopie RMN du proton et par spectroscopie de masse, la majorité de ces exemples ont également été caractérisés en spectroscopie Infra Rouge.

5 Exemple 1 : Synthèse de [4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un tricol de 250 mL, on dissout 1,5 g de 2-azido-éthylamine, qui peut être préparée selon Tetrahedron, 47(38), 1991, 8177-8194, et 3,5 g de chlorure de l'acide fluorène-4-one-9-carboxylique dans 100 mL de dichlorométhane et 4 mL de triéthylamine. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu
15 est empâté à l'oxyde de diisopropyle, filtré et séché au dessiccateur à 35°C. On obtient ainsi 3,65 g du (2-azido-éthyl)-amide de l'acide 9-oxo-9H-fluorène-4-carboxylique sous forme d'une poudre jaune, utilisé tel quel à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 292$ (M+)

20 Etape 2 : Dans un ballon de 250 mL sous atmosphère d'argon, on agite, à température ambiante pendant une nuit, une solution de 3,65 g de (2-azido-éthyl)-amide de l'acide 9-oxo-9H-fluorène-4-carboxylique, obtenu à l'étape précédente, 4 g de *tert*-butyldicarbonate et 1,5 g de diméthylaminopyridine dans 55 mL de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel
25 est versé sur de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 5,25 g de l'ester *tert*-butyle de l'acide (2-azido-éthyl)-(9-oxo-9H-fluorène-4-carbonyl)carbamique sous forme d'une huile orange, utilisée tel quel à l'étape
30 suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (LCMS) : $m/z = 392$ (M+)

Etape 3 : Dans un ballon de 250 mL sous atmosphère d'argon, on agite à température ambiante pendant 20 heures, une solution de 4,4 g de l'ester *tert*-butyle de l'acide (2-azido-éthyl)-(9-oxo-9H-fluorène-4-carbonyl) carbamique, obtenu à l'étape précédente, et 2,9 g de triphénylphosphine dans un mélange de 52 mL de toluène et 13 mL de dichlorométhane. On amène à sec sous pression réduite. On purifie par flash-chromatographie sur gel de silice (40-63 μ m), en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (95/5 puis 9/1 en volumes), on obtient 1.29 g de l'ester *tert*-butyle de l'acide (4,5-dihydro-imidazole)-2-(9-oxo-9H-fluorène-4-yl)-1-carboxylique, sous forme d'une poudre jaune utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 0,93 (s, 9H) ; 4,00 (s large, 4H) ; 7,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,39 à 7,46 (m, 2H) ; 7,53 (dd, $J = 1,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 7,61 (dt, $J = 1,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,66 à 7,70 (m, 2H).

Etape 4 : Dans un ballon de 50 mL sous atmosphère d'argon, on refroidit à 0°C une solution de 1,29 g de l'ester *tert*-butyle de l'acide (4,5-dihydro-imidazole)-2-(9-oxo-9H-fluorène-4-yl)-1-carboxylique, obtenu à l'étape précédente, dans 20 mL de dichlorométhane et l'on ajoute goutte à goutte 8,5 mL d'acide trifluoroacétique. On laisse remonter à température ambiante et on agite pendant 20 heures. On amène à sec sous pression réduite. On ajoute du toluène et on amène à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est empâté dans l'oxyde de diisopropyle, filtré et séché au dessiccateur à 35°C. On obtient 1,65 g (100%) du trifluoroacétate de l'acide 4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-fluorène-9-one, sous forme d'une poudre jaune utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (EI/CI) : $m/z = 362$ (M^+).

Etape 5 : Dans un tricol de 100 mL sous atmosphère d'argon, on refroidit à -65°C, une solution de 0,65 mL de chlorure d'oxalyde dans 5 mL de dichlorométhane, puis on ajoute, goutte à goutte, 0,94 mL de diméthylsulfoxyde sur tamis moléculaire 3A. On agite pendant 10 minutes, puis on ajoute, goutte à goutte, une solution de 1.65 g de trifluoroacétate de

l'acide 4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-fluorène-9-one dans 15 mL de dichlorométhane puis 5 mL de triéthylamine. On agite à -65°C pendant une heure, puis on laisse remonter à température ambiante et on agite 2 heures. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau, extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et amenées à sec sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (40-63µm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes), on obtient 560 mg de 4-(1H-imidazol-2-yl)-fluorène-9-one, sous forme d'une poudre jaune utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre RMN ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : De 7,13 à 7,33 (m étalé, 2H) ; 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,45 à 7,53 (m, 2H) ; 7,64 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,83 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 12,65 (s large, 1H).

Etape 6 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 5, à partir de 560 mg de 4-(1H-imidazol-2-yl)-fluorène-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 474 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 933 mg d'acétate de sodium dans 12 mL d'éthanol pendant 20 heures à température ambiante. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris successivement par de l'eau, puis du toluène et enfin empâté dans de l'oxyde diisopropyle. On obtient ainsi 449 mg de 4-(1H-imidazol-2-yl)-fluorène-9-one oxime (Z,E), en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre jaune pâle, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (EI) : m/z = 261 (M⁺).

Etape 7 : On opère en autoclave comme dans l'étape 3 de l'exemple 5, à partir de 449 mg du mélange équimoléculaire des isomères Z et E de la 4-(1H-imidazol-2-yl)-fluorène-9-one oxime, obtenue à l'étape précédente, dans un mélange de 25 mL d'éthanol et 25 mL de tétrahydrofurane, en présence de Nickel activé selon Raney, sous une pression initiale d'hydrogène de 1 bar, à 60°C pendant 3 heures. Après filtration du catalyseur sur Célite,

concentration du filtrat sous pression réduite et purification par empâtage à l'oxyde de diisopropyle, on obtient 367 mg de 4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-amine, sous forme d'une poudre blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 Spectre de masse (EI) : $m/z = 247$ (M^+).

Spectre RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 2,29 (m étalé, 2H) ; 4,76 (s, 1H) ; 7,14 (s large, 1H) ; 7,16 (t partiellement masqué, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,31 (s large, 1H) ; de 7,36 à 7,42 (m, 3H) ; 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,74 (m, 1H) ; 12,4 (s large, 1H).

Etape 8 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5, à partir de 100 mg de 4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-amine, obtenue à l'étape précédente, et 74 mg d'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique dans 2 mL de diméthylformamide, en présence de 116 mg de chlorhydrate de 15 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI) et 82 mg de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT), pendant 20 heures à température ambiante. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (40-63 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 puis 95/5 en volumes), on obtient 52 mg de [4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique, sous forme d'une poudre blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI/CI/LCMS) : $m/z = 402$ (M^+).

Spectre RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 6,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,10 (s large, 2H) ; 7,17 (s large, 1H) ; 7,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,34 (m, 25 2H) ; 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 8,38 (s, 1H) ; 9,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 12,45 (s large, 1H).

Exemple 2 : Synthèse du [4-(benzofuran-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.

Etape 1 : Dans un réacteur photochimique contenant une lampe de 125 W, on introduit successivement 5 g d'acide 9-fluorènone-4-carboxylique, 22 g de diacétate d'iodobenzène, 17 g d'iode disublimé et 450 mL de tétrachlorure de carbone. Après 20 heures de chauffage à 78°C et sous radiation, on ajoute 300 mL d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 10% et agite pendant 15 minutes. Le précipité est éliminé (produit de départ non réagit) et la phase organique du filtrat est purifiée par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 µm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90-10 en volumes). On obtient ainsi, 1,59 g de 4-iodo-fluorèn-9-one sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 306$ (M+)

Spectre RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,48 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,66 (dd, $J = 1,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,74 (dt, $J = 1,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,05 (dd, $J = 1,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,59 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) .

Etape 2 : Dans un tube pour micro-ondes, on dissout 1,2 g de 4-iodo-fluorène-9-one, obtenue à l'étape 1, dans 30 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,52 g de chlorure de bis (triphenylphosphine) palladium (II), 0,6 g d'acide benzofurane-2-boronique et 0,5 mL de triéthylamine. Après 6 minutes de réaction à 140°C, on concentre à sec, reprend au dichlorométhane et à l'eau, extrait par deux fois 20 mL de dichlorométhane, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 µm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (98-02 en volumes). On obtient ainsi 0,64 g de 4-(benzofuran-2-yl)-fluorèn-9-one sous forme d'un solide jaune, utilisé tel quel dans l'étape suivante dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 296$ (M+)

Spectre RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; de 7,34 à 7,46 (m, 4H) ; de 7,49 à 7,56 (m, 2H) ; 7,71 (m, 2H) ; 7,78 (m, 2H) ; 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) .

Etape 3 : Dans un tricol de 100 mL, on dissout 0,64 g de 4-
5 (benzofuran-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 2, dans 20 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,45 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,88 g d'acétate de sodium sec. Après une nuit d'agitation à température ambiante, on concentre à sec, ajoute 20 mL d'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché sous hotte. On obtient ainsi 0,58 g du mélange
10 équimoléculaire des oximes Z et E de la 4-(benzofuran-2-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'une poudre jaune, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 188°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 311$ (M+)

Etape 4 : Dans un autoclave de 100 mL, on dissout 0,58 g de mélange
15 équimoléculaire des isomères Z et E de la 4-(benzofuran-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 3, dans un mélange de 24 mL d'éthanol et 24 mL de tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 3 heures. Après refroidissement, le filtrat
20 est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 0,4 g de 4-(benzofuran-2-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl)-amine, sous forme d'un semi-solide, utilisé tel quel dans l'étape suivante et dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 297$ (M+)

Etape 5 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 400 mg de 4-
25 (benzofuran-2-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl)-amine, obtenue à l'étape 4, dans 9 mL de diméthylformamide, puis on ajoute successivement 283 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), 90 mg de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et 218 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique puis on agite 20 heures à température ambiante.
30 On ajoute alors 50 mL d'eau, et on essore le précipité formé qui est ensuite lavé à l'eau puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium.

Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90-10 en volumes). On obtient ainsi 59 mg de [4-(benzofuran-2-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

5 sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) > 260°C

Spectre de masse (E/I) : m/z = 441 (M+)

Spectre RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,90 (s large, 1H) ; 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,28 (t

10 partiellement masqué, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,32 à 7,53 (m, 5H) ; 7,62 (m, 3H) ; 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 9,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 11,85 (m large, 1H) .

Exemple 3 : Synthèse du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de

15 l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.

Etape 1 : Dans un tube pour micro-ondes, on dissout 1,1 g de 4-iodo-fluorèn-9-one, obtenue comme à l'étape 1 de l'exemple 2, dans 25 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,46 g de chlorure de (triphénylphosphine) palladium (II), 0,57 g d'acide quinoléin-3-boronique et

20 0,9 mL de triéthylamine. Après 8 minutes de réaction à 140°C, on concentre à sec, reprend au dichlorométhane et à l'eau, extrait par deux fois 20 mL de dichlorométhane, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle

25 (90-10 en volumes). On obtient ainsi, 0,53 g de 4-(quinoléin-3-yl)-fluorèn-9-one sous forme d'un solide jaune, utilisé tel quel dans l'étape suivante dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : m/z = 307 (M+)

Etape 2 : Dans un tricol de 50 mL, on dissout 0,53 g de 4-(quinoléine-3-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 1, dans 15 mL d'éthanol, puis on ajoute

30 successivement 0,36 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,7 g d'acétate de

sodium sec. Après une nuit d'agitation à température ambiante, on concentre à sec, ajoute 20 mL d'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché sous hotte. On obtient ainsi 0,51 g (92%) du mélange équimoléculaire des oximes Z et E de la 4-(quinoléin-3-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'une
5 poudre jaune, utilisé tel quel dans l'étape suivante et dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 204°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 322$ (M+)

Etape 3 : Dans un autoclave de 100 mL, on dissout 0,51 g de mélange
10 équimoléculaire des isomères Z et E de la 4-(quinoléin-3-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 20 mL d'éthanol et 20 mL de tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 8 heures. Après refroidissement, on filtre
15 le catalyseur sur Célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-05 en volumes). On obtient ainsi 0,18 g de [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amine, sous forme d'une meringue blanche dont la caractéristique est la suivante :

20 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 308$ (M+)

Etape 4 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 180 mg de [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amine, obtenue à l'étape 3, dans 4 mL de diméthylformamide, puis on ajoute successivement 123 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), 40 mg de 1-
25 hydroxybenzotriazole (HOBT) et 104 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique puis on agite 20 heures à température ambiante. On ajoute alors 30 mL d'eau, et on essore le précipité formé qui est ensuite lavé à l'eau puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m)
30 en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90-10 en volumes). On obtient ainsi 130 mg de [(4-quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-

yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) > 260°C

Spectre de masse (E/I) : m/z = 452 (M⁺)

- 5 Spectre RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,74 (dt, J = 8,0 Hz, 1H) ; 6,92 (dd, J = 2,0 et 3,5 Hz, 1H) ; 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,60 à 7,67 (m, 2H) ; de 7,70 à 7,75 (m, 2H) ; 7,88 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,53 (m étalé, 1H) ; 9,01 (m étalé, 1H) ; 9,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 11,85 (m large, 1H) .

Exemple 4 : Synthèse du [4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.

- 15 *Etape 1* : Dans un tube pour micro-ondes, on dissout 0,6 g de 4-Iodo-fluorèn-9-one, obtenue comme à l'étape 1 de l'exemple 2, dans 12 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,28 g de chlorure de bis (triphénylphosphine) palladium (II), 0,29 g d'acide 2-fluoropyridin-5-boronique et 0,55 mL de triéthylamine. Après 6 minutes de réaction à 140°C, on
- 20 concentre à sec, reprend au dichlorométhane et à l'eau, extrait par deux fois 20 mL de dichlorométhane, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (95-05 en volumes). On obtient ainsi 0,28 g de 4-(6-fluoro-
- 25 pyridin-3-yl)-fluorèn-9-one sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 138°C

Spectre de masse (E/I) : m/z = 275 (M⁺)

- Etape 2* : Dans un tricol de 50 mL, on dissout 0,28 g de 4-(6-fluoro-
- 30 pyridin-3-yl)-fluorèn-9-one obtenue à l'étape 1, dans 10 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,21 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,41 g

d'acétate de sodium sec. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, on concentre à sec, ajoute 100 mL d'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché sous hotte. On obtient ainsi 0,27 g du mélange équimoléculaire des oximes Z et E de la 4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'un solide jaune pâle, utilisé tel quel dans l'étape suivante et dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 290$ (M+)

Etape 3 : Dans un autoclave de 50 mL, on dissout 0,27 g de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de la 4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 10 mL d'éthanol et 10 mL de tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 3 heures. Après refroidissement, le concentré sous pression réduite. On obtient ainsi, 0,23 g de 4-(6-fluoro-pyridin-3-yl-9H)-fluorèn-9(R,S)-yl]-amine, sous forme d'une laque jaune, utilisée telle quelle et dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 276$ (M+)

Etape 4 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 230 mg de 4-(6-fluoro-pyridin-3-yl-9H)-fluorèn-9(R,S)-yl]-amine, obtenue à l'étape 3, dans 7 mL de diméthylformamide, puis on ajoute successivement 175 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), 57 mg de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et 149 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique puis on agite 20 heures à température ambiante. On ajoute alors 30 mL d'eau, et on essore le précipité formé qui est ensuite lavé à l'eau puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95-05 en volumes). On obtient ainsi 184 mg de [4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide rosé dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) > 260°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 420$ (M+)

Spectre RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 6,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,80 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 6,91 (dd, $J = 2,0$ et $3,5$ Hz, 1H) ; 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,29 à 7,34 (m, 2H) ; 7,41 (dd, $J = 2,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 7,55
5 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 7,56 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,61 (m, 2H) ; 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,11 (m étalé, 1H) ; 8,28 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 8,35 (m étalé, 1H) ; 9,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 11,85 (m large, 1H) .

10 Exemple 5 : [4-(1H-indol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un tricol de 100 mL, sous atmosphère d'Argon, on introduit successivement 0,59 g de 4-iodo-fluorèn-9-one, obtenue comme à l'étape 1 de l'exemple 2, 0,22 g de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine),
15 0,6 g de carbonate de sodium, 0,5 g d'acide 1-(tert-butoxycarbonyl)-indole-2 boronique, 2,8 mL d'eau et 25 mL dioxanne. Après 1h30 de chauffage à 100°C , on refroidit puis on ajoute du dichlorométhane et de l'eau, lave par trois fois 30 mL d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de
20 silice (20-40 μm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (98-02 en volumes). On obtient ainsi 0,44 g d'ester tertbutylique de l'acide 2-(9-oxo-9H-fluorèn-4-yl)-indole-1-carboxylique sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 170°C

25 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 395$ (M+)

Etape 2 : Dans un monocol de 50 mL, on dissout 0,44 g d' ester tertbutylique de l'acide 2-(9-oxo-9H-fluorèn-4-yl)-indole-1-carboxylique obtenue à l'étape 1, dans 10 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,23 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,45 g d'acétate de sodium sec.
30 Après 20 heures d'agitation à température ambiante, on concentre à sec, ajoute 100 mL d'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'éther de pétrole et séché sous hotte. On obtient ainsi 0,4 g du mélange équimoléculaire des

oximes Z et E de l'ester *tert*.butylique de l'acide 2-(9-oxo-9H-fluorèn-4-yl)-indole-1-carboxylique, sous forme d'un solide jaune pâle, utilisé tel quel dans l'étape suivante et dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 130°C

5 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 410$ (M+)

Etape 3 : Dans un autoclave de 100 mL, on dissout 0,4 g de mélange équimoléculaire des isomères Z et E d'ester *tert*.butylique de l'acide 2-(9-oxo-9H-fluorèn-4-yl)-indole-1-carboxylique, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 12 mL d'éthanol et 12 mL de tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 8 heures. Après refroidissement, on filtre le catalyseur sur Célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 0,38 g d'ester *tert*.butylique de l'acide 2-[9(R,S)-amino-9H-fluorèn-4-yl]-indole-1-carboxylique, sous forme d'une
10 laque blanche, utilisée telle quelle et dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 396$ (M+)

Etape 4 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 375 mg d'ester *tert*.butylique de l'acide 2-[9(R,S)-amino-9H-fluorèn-4-yl]-indole-1-carboxylique, obtenue à l'étape 3, dans 8 mL de diméthylformamide, puis on
20 ajoute successivement 200 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), 65 mg de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et 169 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique puis on agite 20 heures à température ambiante. On ajoute alors 200 mL d'eau, et on essore le précipité formé qui est ensuite lavé à
25 l'eau, avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec de l'éther de pétrole. On obtient ainsi 400 mg d'ester *tert*.butylique de l'acide 2-[(R,S)-9-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonyl)-amino]-9H-fluorèn-4-yl]-indole-1-carboxylique sous forme d'un solide jaune pâle, utilisé tel quel et dont la caractéristique est la suivante :

30 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 540$ (M+)

Etape 5 : On dissout 85 mg d'ester *tert*.butyle de l'acide 2-{9-(R,S)-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonyl)-amino]-9H-fluorèn-4-yl}-indole-1-carboxylique, obtenu à l'étape 4, dans 2 mL de dichlorométhane et on ajoute 0,2 mL d'acide trifluoroacétique. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, on concentre à sec, puis lave par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, le brut est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-05 en volumes). On obtient ainsi 35 mg de [4-(1H-indol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique sous forme d'une poudre blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (LC/MS) : $m/z = 440$ (M+).

Spectre RMN ^1H (400 MHz, $\square\square\square$ en ppm, DMSO- d_6) : 6,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,59 (s large, 1H) ; 6,91 (d large, $J = 3,5$ Hz, 1H) ; de 7,02 à 7,11 (m, 2H) ; de 7,13 à 7,22 (m, 2H) ; 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,41 à 7,51 (m, 4H) ; de 7,57 à 7,69 (m, 4H) ; 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 9,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 11,55 (m large, 1H) ; 11,85 (m large, 1H) .

Exemple 6: [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un tricol de 500 mL, on dissout 2,5 g de 2-aminophénol dans 120 mL de dichlorométhane, puis on ajoute successivement à température ambiante, 2,8 mL de triéthylamine et 2,5 g de chlorure de l'acide fluorèn-4-one-9-carboxylique. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, on verse sur 150 mL d'eau, extrait avec 20 mL de dichlorométhane, lave avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, à l'eau puis après séchage sur sulfate de magnésium et purification par flash-chromatographie sur gel de silice (40-63 µm), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98-2 en volumes), on obtient 1,8 g de (2-hydroxy-phényl)-amide de l'acide 9-oxo-9H-fluorèn-4-carboxylique utilisé tel quel à l'étape suivante.

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 315(M^+)$.

Etape 2 : Dans un réacteur à micro-ondes, on chauffe, à 200°C pendant 30 minutes, une solution de 1,5 g de (2-hydroxy-phényl)-amide de l'acide 9-oxo-9H-fluorèn-4-carboxylique obtenu à l'étape précédente, dans 80 mL d'acide acétique. Après refroidissement, on concentre à l'évaporateur rotatif et purifie le résidu par flash-chromatographie sur gel de silice (40-63 μm), en éluant avec du dichlorométhane, on obtient ainsi, 0,2 g de (4-benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-one, sous forme d'un solide jaune, et dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 297(M^+)$.

Etape 3 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, à partir de 280 mg de (4-benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 196 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 386 mg d'acétate de sodium agités à température ambiante pendant 48 heures dans 12 mL d'éthanol. Après lavage à l'eau et à l'éther de pétrole du précipité formé, on obtient après filtration et séchage 220 mg de (4-benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'un solide blanc cassé, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 206°C

20 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 312(M^+)$.

Etape 4 : Dans un autoclave de 50 mL, on dissout 0,22 g de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(benzoxazol-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 3, dans un mélange de 12 mL d'éthanol et 12 mL de tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 2 heures. Après refroidissement, on filtre le catalyseur sur Célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi, 0,21 g de [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amine sous forme d'une laque brune, utilisée telle quelle et dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 298(M^+)$

Étape 5 : On opère comme dans l'étape 3 de l'exemple 5 à partir de 205 mg de [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amine, obtenue à l'étape 4, et de 123 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 145 mg d'EDCI et de 47 mg d'HOBT, dans 6 mL de DMF pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 50 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de nouveau à l'eau. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (40-63 μ m) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/05 en volumes). Après évaporation à sec sous vide, on triture le solide obtenu dans de l'éther de pétrole, filtre et sèche sous vide à 40°C. On obtient ainsi 129 mg de [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) >260°C

Spectre de RMN ¹H (400 MHz - DMSO-d₆) δ en ppm : 6,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,91 (d large, J = 3,5 Hz, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 2H) ; 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; de 7,48 à 7,56 (m, 2H) ; 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,63 (t, J = 3,5 Hz, 1H) ; 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 8,25 à 8,35 (m, 2H) ; 9,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 11,85 (m large, 1H)

Exemple 7: [4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Étape 1 : Dans un tube pour micro-ondes, on dissout 0,5 g de 4-bromo-fluorèn-9-one, qui peut être obtenu selon J. Amer. Chem. Soc, 57, 2443-6, 1935, dans 12 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,27 g de chlorure de bis (triphénylphosphine) palladium (II), 0,25 g d'acide pyrimidino-5-boronique et 0,54 mL de triéthylamine. Après 18 minutes de réaction à 140°C, on concentre à sec, reprend au dichlorométhane et à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en

éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en volumes). On obtient ainsi 0,3 g de 4-(pyrimidin-5-yl)-fluorèn-9-one sous forme d'un solide jaune, utilisé tel quel dans l'étape suivante dont la caractéristique est la suivante :

5 Point de fusion (Kofler) : 188°C

Etape 2 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 5, à partir de 300 mg de 4-(pyrimidin-5-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 242 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 477 mg d'acétate de sodium agités à température ambiante pendant 24 heures dans 10 mL d'éthanol. Après
10 concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau et le précipité formé est essoré puis rincé au pentane. On obtient ainsi, 310 mg de 4-(pyrimidin-5-yl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'un solide jaune, dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 Point de fusion (Kofler) : 222°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 273$ (M+).

Etape 3 : Dans un autoclave de 50 mL, on dissout 0,31 g de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(pyrimidin-5-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 15 mL d'éthanol et 15 mL de
20 tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 2 heures. Après refroidissement, on filtre le catalyseur sur Célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi, 0,3 g de 4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine
25 sous forme d'une laque brune, utilisée telle quelle et dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 259$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 290 mg de 4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape
30 4, et de 200 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 236 mg d'EDCI et de 77 mg d'HOBT, dans 15 mL de DMF

pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 50 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de nouveau à l'eau. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (40-63 μ m) en éluant avec un
5 mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/05 en volumes). On obtient ainsi 195 mg de [4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) >260°C

10 Spectre de masse (E/I) : m/z = 403 (M+)

Spectre de RMN ¹H (400 MHz - DMSO-d₆) δ en ppm : 6,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,91 (d large, J = 3,5 Hz, 1H) ; 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,62 (m, 2H) ; 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ;
15 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,98 (s, 2H) ; 9,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 9,39 (s, 1H) ; 11,85 (m large, 1H) .

Exemple 8: [4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

20 *Etape 1 :* Dans un tricol de 250 mL, on introduit successivement 2 g de 4-bromo-fluorèn-9-one, qui peut être obtenue selon J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935), 175 mg d'acétate de palladium (II), 3,8 g d'acétate de potassium, 4,8 g de 4,4,5,5,4',4',5',5'-octaméthyl-2,2'-bi[1,3,2-dioxaborolanyl] et 150 mL de diméthylformamide. Un courant d'argon est passé dans la
25 solution obtenue pendant 1 heure puis on chauffe vers 70°C pendant 1 heure. Après refroidissement, le mélange est filtré sur célite, on ajoute 200 mL d'eau au filtrat, extrait par trois fois 50 mL d'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium et concentre sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (40-63 μ m) en éluant avec un mélange
30 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (95/05 en volumes). On obtient ainsi, 2 g de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-fluorèn-9-one, sous forme

de solide jaune et qui est utilisé tel quel à l'étape suivante et dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 306$ (M+)

Spectre de ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 1,40 (s, 12H) ; 7,39 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; de 7,59 à 7,66 (m, 2H) ; 7,71 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,87 (dd, $J = 1,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,47 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) .

Etape 2 : Dans un tricol de 250 mL, sous atmosphère d'Argon, on introduit successivement 2 g de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, 1 g de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine), 2,2 g de carbonate de césium, 0,96 g de 2-bromo-quinoléine obtenue selon Tetrahedron Letters, 40, (1999), 7477-78, et 60 mL de diméthylformamide anhydre. Après 5h30 de chauffage à 80°C, on refroidit puis on verse sur 200 mL d'eau, extrait par trois fois 50 mL d'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90-10 en volumes). On obtient ainsi, 0,95 g de 4-(quinoléin-2-yl)-fluorèn-9-one sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 155°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 307$ (M+)

Etape 3 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 5 à partir de 940 mg de 4-quinoléin-2-yl-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 640 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 1,25 g d'acétate de sodium agités à température ambiante pendant 24 heures dans 26 mL d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau et le précipité formé est filtré puis rincé au pentane. On obtient ainsi, 910 mg de 4-(quinoléin-2-yl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'un solide blanc, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 260°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 322$ (M+).

Etape 4 : Dans un autoclave de 100 mL, on dissout 0,9 g de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(quinoléin-2-yl)-fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 3, dans un mélange de 40 mL d'éthanol et 40 mL
5 de tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 2 heures. Après refroidissement, on filtre le catalyseur sur Célite et le filtrat est concentré sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en éluant
10 avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-05 en volumes). On obtient ainsi, 0,72 g de 4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine sous forme d'une meringue blanche dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 308$ (M+)

Etape 5 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de
15 200 mg de 4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape 4, et de 116 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 137 mg d'EDCI et de 45 mg d'HOBt, dans 6 mL de DMF pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 60 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 6 fois 20 mL d'eau, puis avec une
20 solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de nouveau à l'eau puis à l'éther isopropylique. On obtient ainsi, 185 mg de [4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc rosé dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 Point de fusion (Kofler) = 260°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 452$ (M+)

Spectre de RMN 1H (400 MHz - DMSO-d₆) δ en ppm : 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,92 (s, 1H) ; 7,08 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,44 à 7,54 (m, 3H) ; de 7,57 à 7,65 (m, 2H) ; de
30 7,62 à 7,75 (m, 2H) ; 7,78 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,86 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,06

(d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 9,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 11,9 (s, 1H) .

Exemple 9: (4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl-9H-fluoren-9(R,S)-yl)-amide

5 de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un réacteur micro-onde, on introduit successivement 165 mg de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 1 de l'exemple 8, 109 mg de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine), 230 mg de carbonate de césium, 93 mg de 2-bromo-
10 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine dans 2 mL de diméthylformamide anhydre. Après 18 minutes de chauffage à 140°C, on verse sur 50 mL d'eau, et on filtre le précipité formé qui est ensuite dissout dans 20 mL d'un mélange de dichlorométhane et de méthanol, séché sur sulfate de magnésium et concentré sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par flash-
15 chromatographie sur 25 g de gel de silice (20-40 µm), en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70-30 en volumes). On obtient ainsi 70 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-fluorèn-9-one, sous forme d'un solide jaune dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : m/z = 297 (M+)

20 La 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine peut être obtenue par une réaction de diazo-bromation de Sandmeyer-Gattermann à partir de la [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-2-amine, elle même préparée selon Monatsch Chem. 1983, 114, 789.

Etape 2 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 5, à partir de 65
25 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 45,6 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 89,7 mg d'acétate de sodium agités à température ambiante pendant 2 heures, puis au reflux pendant 9 heures et 30 minutes dans 26 mL d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de
30 l'eau et le précipité formé est filtré puis séché sous vide à 50°. On obtient ainsi 67 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-fluorèn-9-one oxime, en

mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre blanche utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 312$ (M+).

Etape 3 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 67 mg de mélange
5 équimoléculaire des isomères Z et E de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-
fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 2 mL
d'éthanol, 1 mL d'acide acétique et 1 mL d'eau, puis on ajoute 56 mg de zinc
et on agite à température ambiante pendant 1 heure. Après filtration de
l'excès de zinc sur Célite, rinçage à l'éthanol et concentration à sec sous
10 pression réduite, le résidu est repris avec 50 mL d'eau. Le pH est amené à 12
par addition d'une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium et le précipité
formé est essoré, puis repris par 50 mL d'un mélange de dichlorométhane et
de méthanol, agité pendant 15 minutes et enfin filtré. On obtient ainsi 54 mg
de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, sous
15 forme d'une poudre blanc-cassé utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la
caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 298$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 48
mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine,
20 obtenue à l'étape 3, et de 28,7 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-
carboxylique, en présence de 33,9 mg d'EDCI et de 12,3 mg d'HOBT, dans 1
mL de DMF pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau
et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une
solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après
25 séchage sous vide à 50°, on obtient ainsi 65 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridin-2-yl]-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-
b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide beige clair dont la
caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 452$ (M+)

Exemple 10 : [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un réacteur micro-onde, on introduit successivement 410 mg de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-fluorèn-9-one, 5 obtenue à l'étape 1 de l'exemple 8, 535 mg de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine), 535 mg de carbonate de césium et 555 mg de N-*tert*-butyloxycarbonyl-3-iodo-1,4-benzoxazine dans 10 mL de diméthylformamide anhydre. Après 12 minutes de chauffage à 140°C, on verse sur 60 mL d'eau, et on extrait 2 fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate 10 de magnésium et concentration sous pression réduite, le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 µm), en éluant avec du cyclohexane puis avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90-10 en volumes). On obtient ainsi 421 mg de 4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'un solide 15 beige dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 411$ (M+)

La N-*tert*-butyloxycarbonyl-3-iodo-1,4-benzoxazine peut être obtenue en opérant selon Tetrahedron Lett. (1998), 39(32), 5763-4.

Etape 2 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 5, à partir de 374 20 mg de 4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 189,5 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 373 mg d'acétate de sodium agités à température ambiante pendant 3 jours dans 15 mL d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau ; le précipité formé est essoré, lavé 25 avec de l'éther de pétrole puis séché à l'air. On obtient ainsi 340 mg de 4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre jaune utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 323$ (M+).

30 Point de fusion (Kofler) = 223°C.

Etape 3 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 190 mg de mélange équi-moléculaire des isomères Z et E de 4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 4 mL d'éthanol, 2 mL d'acide acétique et 2 mL d'eau, puis on ajoute 116,5 mg de zinc et on agite à température ambiante pendant 2 heures. Après filtration de l'excès de zinc sur Célite, on rince au dichlorométhane puis à l'éthanol, on concentre à sec sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol ammoniacal 0,7N (98-2 en volumes). On obtient ainsi 134 mg de 4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, sous forme d'une huile visqueuse jaune utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 412$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 210 mg de 4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape 3, et de 90,89 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 107,34 mg d'EDCI et de 34,96 mg d'HOBT, dans 4 mL de DMF pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après purification par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98-2 en volumes, on obtient 195 mg de [4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide jaune, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 556$ (M+)

Etape 5 : Dans un ballon de 25 mL, on dissout 180 mg de 4-[(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, obtenu à l'étape précédente, dans

10 mL de dichlorométhane, puis on introduit lentement 1 mL de solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxane et on agite une nuit à température ambiante. Après concentration à sec, le résidu est repris dans 20 mL d'une solution 7N de méthanol ammoniacal et de nouveau concentré à sec. Après
5 purification par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (20-40 μ m), en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98-2 en volumes, on obtient 80 mg de [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les
10 suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 456$ (M+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz – DMSO d_6) δ en ppm : 5,00 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,14 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 6,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 6,90 (d, J = 3,5 Hz, 1H) ; 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,28 (t, J = 8,0
15 Hz, 1H) ; de 7,33 à 7,42 (m, 3H) ; 7,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,62 (m, 2H) ; 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,87 (m, 1H) ; 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 9,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 11,85 (s large, 1H) .

20 Exemple 11 : [4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 7H-pyrrolo[2,3-c]pyrimidine-4-carboxylique

Dans un tricol de 50 mL sous atmosphère d'argon, on agite à température ambiante pendant 10 minutes 308,4 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, obtenue comme à l'étape 3 de l'exemple 3, et 239
25 mg d'ester éthylique de l'acide 7H-pyrrolo[2,3-c]pyrimidine-4-carboxylique dans 32 mL de tétrahydrofurane. A la suspension brune ainsi obtenue, on ajoute 1 mL d'une solution 2M de triméthylaluminium dans le tétrahydrofurane et on agite 1 heure à température ambiante. Cette opération – addition de 1 mL d'une solution 2M de triméthylaluminium dans le
30 tétrahydrofurane puis agitation 1 heure à température ambiante – est répétée deux fois supplémentaires. On ajoute alors 100 mL d'une solution aqueuse

0,1N d'acide chlorhydrique et 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, puis la phase aqueuse est réextraite 2 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur 50 g de gel de silice (20-40 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5-2,5 en volumes), on obtient 90 mg de [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 7H-pyrrolo[2,3-c]pyrimidine-4-carboxylique, sous forme d'un solide beige clair dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 453$ (M+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,13 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H) ; 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,71 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,79 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H) ; 7,88 (t large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 8,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 8,53 (s large, 1H) ; 8,82 (s, 1H) ; 9,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 9,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 12,4 (s large, 1H).

Exemple 12 : [4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un réacteur micro-onde, on introduit successivement 284 mg de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 1 de l'exemple 8, 280 mg de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine), 443,5 mg de carbonate de césium et 150 mg de 2-chloroquinoxaline dans 5 mL de diméthylformamide anhydre. Après 30 minutes de chauffage à 140°C, on verse sur 60 mL d'eau, et on extrait 2 fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec du cyclohexane puis avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-

20 en volumes). On obtient ainsi 175 mg de 4-(quinoxalin-2-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'un solide jaune dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 308$ (M+)

Etape 2 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, à partir de 170
5 mg de 4-(quinoxalin-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 115 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 226 mg d'acétate de sodium, agités à température ambiante pendant 20 heures, puis au reflux pendant 3 heures dans 8 mL d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau ; le précipité formé est filtré, lavé avec
10 de l'éther de pétrole puis séché à l'air. On obtient ainsi 175 mg de 4-(quinoxalin-2-yl)fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre grise, utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 323$ (M+).

15 *Etape 3* : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 175 mg de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(quinoxalin-2-yl)fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 2,5 mL d'éthanol, 2,5 mL d'acide acétique et 5 mL d'eau, puis on ajoute 141,5 mg de zinc et on agite à température ambiante pendant 5 heures. Après filtration de l'excès de zinc
20 sur Célite, rinçage à l'éthanol, on ajoute 20 mL d'une solution 7N d'ammoniac dans le méthanol et on concentre à sec sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98-2 en volumes). On obtient ainsi 30 mg
25 de 4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, sous forme d'une meringue jaune utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 309$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 30
30 mg de 4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape 3, et de 17,3 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de

20,4 mg d'EDCI et de 6,6 mg d'HOBT, dans 1 mL de DMF pendant 7 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après purification par flash-
5 chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98-2 en volumes, on obtient 15 mg de [4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 453$ (M⁺)

Spectre de RMN ¹H (400 MHz - DMSO-d₆) δ en ppm : 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,92 (dd, J = 2,0 et 3,5 Hz, 1H) ; 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,60 à 7,68 (m, 3H) ; 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,98 (m, 2H) ;
15 8,17 (m, 1H) ; 8,26 (m, 1H) ; 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 9,22 (s, 1H) ; 9,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 11,85 (s large, 1H) .

Exemple 13 : [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique

20 On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 400 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, obtenue comme à l'étape 4 de l'exemple 8, et de 282,4 mg d'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique, en présence de 246 mg d'EDCI et de 173,5 mg d'HOBT, dans 12 mL de DMF pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 60 mL
25 d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 6 fois 20 mL d'eau, puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de nouveau à l'eau puis à l'éther isopropylique. Après purification par flash-chromatographie sur 50 g de gel de silice (20-40 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5-2,5 en volumes), on obtient 245 mg de
30 [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-

imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 532$ (M+)

Spectre de RMN ^1H (500 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,80 (m large, 1H) ; 7,88 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,91 (m large, 1H) ; 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,49 (m large, 1H) ; 8,53 (s, 1H) ; 8,60 (s, 1H) ; 9,00 (m étalé, 1H) ; 9,47 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 13,4 (m étalé, 1H) .

Exemple 14 : [4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un tricol de 50 mL, on introduit successivement 864 mg de 4-bromo-fluorèn-9-one, qui peut être obtenue selon J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935), 1 g de 5-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-morpholino-pyridine, 773 mg de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine) et 1,635 g de carbonate de césium dans 21 mL de diméthylformamide anhydre. Après 20 heures de chauffage à 120°C, on verse sur 25 mL d'eau, et on extrait 2 fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 100 g de gel de silice (40-60 μm), en éluant avec du cyclohexane puis avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en volumes). On obtient ainsi 1 g de 4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'un solide jaune dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 342$ (M+)

Etape 2 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, à partir de 1 g 4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 609 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 1,198 g d'acétate de sodium, agités à température ambiante pendant 20 heures dans 27 mL d'éthanol.

Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau ; le précipité formé est filtré, lavé avec du pentane puis séché à l'air. On obtient ainsi 1 g de 4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre jaune, utilisée

5 telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 357$ (M+).

Etape 3 : Dans un autoclave de 100 mL, on dissout 1 g de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 25 mL d'éthanol et 25
10 mL de tétrahydrofurane, puis on ajoute 175 mg de Nickel de Raney et on agite sous une pression de 1 bar d'hydrogène pendant 10 heures à 60°C. Après filtration et lavage à l'éthanol du catalyseur, on concentre à sec sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par empâtage dans l'oxyde de diisopropyle. On obtient ainsi 960 mg de 4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)
15 fluorèn-9(R,S)-yl-amine, sous forme d'un solide vert clair utilisé tel quel à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 343$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 343 mg de 4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)fluorèn-9(R,S)-yl-amine, obtenue à
20 l'étape 3, et de 162 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 211 mg d'EDCI et de 148,6 mg d'HOBt, dans 10 mL de DMF pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après
25 purification par flash-chromatographie sur 50 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5-2,5 en volumes), on obtient 240 mg de [4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

30 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 487$ (M+)

Spectre de RMN ^1H (500 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 3,55 (m, 4H) ; 3,87 (m, 4H) ; 6,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,90 (dd, $J = 2,0$ et $3,0$ Hz, 1H) ; 7,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,23 (m, 2H) ; 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,46 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,62 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H) ; 7,70 (m étalé, 1H) ; 8,22 (s large, 1H) ; 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 9,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 11,9 (s large, 1H) .

Exemple 15 : [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique

10 On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 308 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, obtenue comme à l'étape 4 de l'exemple 8, et de 173,6 mg d'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique, en présence de 211 mg d'EDCI et de 148,6 mg d'HOBT, dans 10 mL de DMF pendant 3 jours. Le milieu réactionnel est versé sur 60 mL
15 d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 6 fois 20 mL d'eau, puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de nouveau à l'eau puis à l'éther isopropylique. Le produit brut est purifié successivement par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (20-40 μm), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5-2,5 en volumes), puis
20 CLHP sur une colonne Kromasil C18 10 μm (longueur 35 cm, diamètre 8 cm) en éluant avec un mélange d'eau, contenant 0,1% d'acide trifluoroacétique, et d'acétonitrile (65/35 en volumes). On obtient ainsi 106 mg de [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique, sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les
25 suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 463$ (M $^{+}$)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,09 (s, 2H) ; 7,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ;
30 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,88 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,10 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,17 (d, $J =$

7,5 Hz, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 8,51 (s large, 1H) ; 8,99 (s large, 1H) ; 9,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H) .

Exemple 16 : [4-(indazole-1-carbonyl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide
5 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un tricol de 50 mL sous argon, on dissout 243,4 mg d'indazole dans 10 mL de diméthylformamide anhydre, puis on ajoute, par fraction, 99 mg d'hydruure de sodium et on agite, pendant 30 minutes, jusqu'à dissolution complète. On ajoute alors une solution de 500 mg du chlorure de
10 l'acide fluorèn-9-one-4-carboxylique dans 7 mL de diméthylformamide. Après 1 heure et 30 minutes d'agitation à température ambiante, on chauffe pendant 1 heure à 70°C, puis on maintient l'agitation pendant 1 nuit. On verse sur 100 mL d'eau, le précipité formé est essoré puis lavé avec de l'éther de pétrole et séché à l'air. On obtient ainsi 385 mg de 4-(indazole-1-carbonyl)-
15 fluorèn-9-one, sous forme d'un solide jaune dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 324$ (M+)

Etape 2 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, à partir de 385 mg de 4-(indazole-1-carbonyl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente,
20 de 318 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 318 mg d'acétate de sodium, agités à température ambiante pendant 3 heures, puis au reflux pendant 1 heures dans 20 mL d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau ; le précipité formé est filtré, lavé avec de l'éther de pétrole puis séché à l'air. On obtient ainsi 364
25 mg de 4-(indazole-1-carbonyl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre jaune, utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 339$ (M+).

Etape 3 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 360 mg de mélange
30 équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(indazole-1-carbonyl)-fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 9,5 mL d'éthanol, 4,5 mL

d'acide acétique et 4,5 mL d'eau, puis on ajoute 277,5 mg de zinc et on agite à température ambiante pendant 1 heure et 30 minutes. Après filtration de l'excès de zinc sur Célite, rinçage à l'éthanol, on ajoute 20 mL d'une solution 7N d'ammoniac dans le méthanol et on concentre à sec sous pression
5 réduite. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (15-40 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-5 en volumes). On obtient ainsi 239 mg de 4-(indazole-1-carbonyl)-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, sous forme d'un solide blanc utilisé tel quel à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

10 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 325$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 235 mg de 4-(indazole-1-carbonyl)-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape 3, et de 128,8 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 152,2 mg d'EDCI et de 49,8 mg d'HOBt, dans 5 mL de DMF
15 pendant 1 nuit. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après purification par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (20-40 μ m), en éluant avec du dichlorométhane puis avec des mélanges de dichlorométhane et de méthanol
20 (98-2 puis 95-5 en volumes), on obtient 122 mg de [4-(indazole-1-carbonyl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) = 220°C

25 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 453$ (M+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,92 (dd, J = 2,0 et 3,0 Hz, 1H) ; 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,60 à
30 7,69 (m, 3H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,29 (d, J = 5,0

Hz, 1H) ; 8,43 (s, 1H) ; 8,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 9,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 11,85 (s large, 1H) .

Exemple 17 : [4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide
5 de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un tricol de 50 mL, on introduit successivement 1,062 g de 4-bromo-fluorèn-9-one, qui peut être obtenue selon J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935), 1 g de 5-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, 947 mg de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine)
10 et 2,003 g de carbonate de césium dans 32 mL de diméthylformamide anhydre. Après 20 heures de chauffage à 120°C, on concentre le diméthylformamide sous pression réduite puis on verse sur 25 mL d'eau, et on extrait 2 fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, le solide brut obtenu est
15 purifié par flash-chromatographie sur 100 g de gel de silice (40-60 µm), en éluant avec du cyclohexane puis avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70-30 en volumes). On obtient ainsi 455 mg de 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'un solide brun clair dont la caractéristique est la suivante :

20 Spectre de masse (E/I) : m/z = 296 (M+)

Etape 2 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, à partir de 450 g 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 317 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 623 mg d'acétate de sodium, agités à température ambiante pendant 20 heures dans 14 mL
25 d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau ; le précipité formé est filtré, lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec du pentane puis séché à l'air. On obtient ainsi 450 mg de 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre
30 jaune, utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 311$ (M+).

Etape 3 : Dans un autoclave de 100 mL, on dissout 450 mg de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 12 mL d'éthanol et 12 mL de tétrahydrofyrane, puis on ajoute 90 mg de Nickel de Raney et on agite sous une pression de 1 bar d'hydrogène pendant 10 heures à 60°C. Après filtration et lavage à l'éthanol du catalyseur, on concentre à sec sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par empâtage dans l'oxyde de diisopropyle. On obtient ainsi 400 mg de 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, sous forme d'un solide verdâtre utilisé tel quel à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 297$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 400 mg de 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape 3, et de 218 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 284 mg d'EDCI et de 200 mg d'HOBT, dans 13,5 mL de DMF pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après purification par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5-2,5 en volumes), on obtient 175 mg de [4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 441$ (M+) :

Spectre de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,55 (dd, $J = 2,0$ et $3,0$ Hz, 1H) ; 6,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 6,92 (dd, $J = 2,0$ et $3,0$ Hz, 1H) ; 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; de 7,55

à 7,68 (m, 4H) ; 8,02 (m étalé, 1H) ; 8,27 (m étalé, 1H) ; 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 9,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 11,8 (s large, 1H) ; 11,85 (s large, 1H) .

Exemple 18 : [4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un réacteur micro-onde, on introduit successivement 916 mg de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue comme à l'étape 1 de l'exemple 8, 671 mg de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine), 1,42 g de carbonate de césium et 1 g de N8-pivaloyl-3-iodo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridine dans 20 mL de diméthylformamide anhydre. Après 20 heures de chauffage à 120°C, on verse sur 60 mL d'eau, et on extrait 2 fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 100 g de gel de silice (40-60 µm), en éluant avec du cyclohexane puis avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70-30 en volumes). On obtient ainsi 1,1 g de 4-(N8-pivaloyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'une meringue jaune dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : m/z = 396 (M+)

Etape 2 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, à partir de 950 mg de 4-(N8-pivaloyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 500 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 983 mg d'acétate de sodium, agités à température ambiante pendant 20 heures, puis au reflux pendant 3 heures dans 22 mL d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau ; le précipité formé est filtré, lavé avec du pentane puis séché à l'air. On obtient ainsi 750 mg de 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre grise, utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : m/z = 327 (M+).

Etape 3 : Dans un autoclave de 250 mL, on dissout 750 mg de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 23 mL d'éthanol et 23 mL de tetrahydrofyrane, puis on ajoute 143 mg de Nickel de Raney et on agite sous une pression de 1 bar d'hydrogène pendant 8 heures à 60°C. Après filtration et lavage à l'éthanol du catalyseur, on concentre à sec sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par empâtage dans l'oxyde de diisopropyle. On obtient ainsi 700 mg de 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, sous forme d'une gomme verdâtre utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 313$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 700 mg de 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape 3, et de 362 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 471 mg d'EDCI et de 332 mg d'HOBT, dans 23 mL de DMF pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après purification par flash-chromatographie sur 100 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5-2,5 en volumes), on obtient 510 mg de [4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 457$ (M+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 1,85 (m, 2H) ; 2,77 (m, 2H) ; 3,48 (m, 2H) ; 6,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,61 (s large, 1H) ; 6,91 (dd, $J = 2,0$ et 3,0 Hz, 1H) ; de 7,15 à 7,33 (m, 5H) ; 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; de 7,51 à 7,67 (m, 3H) ; 7,84 (s large, 1H) ; 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 9,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 11,85 (s large, 1H) .

Exemple 19 : 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un ballon de 1 L contenant 30 g d'acide monochloracétique dissous dans 150 mL d'eau distillée, on additionne par petites portions 24,1 g de carbonate de potassium. Après agitation pendant 15 minutes après la fin de cette addition (fin de l'effervescence), on ajoute 30 g de 2-aminopyridine et porte le milieu réactionnel au reflux pendant 6 heures. On laisse revenir à température ambiante durant la nuit. La suspension rosâtre est filtrée, le solide est lavé avec de l'eau distillée puis est séché sous vide à 40°C. On obtient 15 g d'un solide beige de 2-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridine .

Etape 2 : Dans un ballon de 500 mL contenant 1 g de 2-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridine obtenue à l'étape précédente et 60 mL de toluène on ajoute 2.6 g de N-phenyl -bis(trifluorométhanesulfonimide) et 1 mL de triéthylamine puis chauffe au reflux. Après 2 heures et 4 heures de reflux on rajoute respectivement 2,5 mL et 5 mL de triéthylamine puis continue encore le reflux pendant 8 heures. Après refroidissement on ajoute 50 mL d'eau distillée, décante et ré-extrait la phase aqueuse avec 3 fois 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 fois 50 mL d'eau distillée, 1 fois 50 mL de solution de chlorure de sodium saturée puis séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation à sec sous vide, on chromatographie le résidu huileux sur gel de silice (40-63 µm) en éluant avec du dichlorométhane. On obtient 0,3 g de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-imidazo[1,2-a]pyridine sous forme de cristaux blancs dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (LC/MS) : $m/z = 266$ (M+).

Etape 3 : Dans un ballon de 100 mL on chauffe sous argon à 120°C un mélange de 178 mg de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 1 de l'exemple 8, 150 mg de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-imidazo[1,2-a]pyridine obtenue à l'étape

précédente, de 130 mg de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine), 276 mg de carbonate de césium dans 20 mL de diméthylformamide anhydre pendant 3 heures. Après évaporation à sec sous vide du milieu réactionnel, on reprend le résidu par 20 mL d'eau distillée et extrait avec 8 fois 15 mL
5 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 fois 15 mL d'eau distillée, 15 mL de solution de chlorure de sodium saturée puis séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation à sec sous vide, on chromatographie le résidu huileux sur gel de silice (40-63 µm) en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (4 :6). On obtient 120 mg de
10 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-fluorèn-9-one sous forme de cristaux jaunes dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (LC/MS) : $m/z = 296(M^+)$.

Etape 4 : Dans un ballon de 100 mL, on agite sous argon à température ambiante 120 mg de 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-fluorèn-9-one
15 obtenue à l'étape précédente, 84 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et 160 mg d'acétate de sodium dans 5 mL d'éthanol. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris dans 10 mL d'eau distillée et le précipité est filtré, lavé avec 3 fois 1,5 mL d'eau distillée, 2 fois 1,5 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 3 fois 1,5 mL d'eau distillée puis
20 séché sous vide. On obtient 48 mg de 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-fluorèn-9-one oxime, en mélange équimoléculaire des isomères Z et E, sous forme d'un solide beige dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (LC/MS) : $m/z = 311 (M^+)$.

Etape 5 : Dans un ballon de 25 mL on agite à température ambiante
25 durant 1 nuit 102 mg de 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-fluorèn-9-one oxime obtenue à l'étape précédente et de 86 mg de zinc en poudre dans un mélange de 0,6 mL d'acide acétique, 0,6 mL d'eau distillée et 0,6 mL d'éthanol. Après addition de Celite, on filtre le milieu réactionnel et lave le précipité avec 3 fois 1,5 mL d'éthanol. Le filtrat est évaporé à sec sous vide et
30 le résidu est chromatographié sur gel de silice (40-63 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane- éthanol-ammoniac 7N dans méthanol

(90/10/0,5 en volumes). On obtient 95 mg de 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9(R,S)-yl-amine sous forme d'une meringue beige dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (LC/MS) : $m/z = 297$ (M+).

- 5 *Etape 6* : Dans un ballon de 50 mL on agite sous argon durant une nuit à température ambiante, 94 mg de 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9(R,S)-yl-amine obtenue à l'étape précédente, 51 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, 61 mg d'EDCI et 21 mg de HOBt dans 10 mL de DMF. Après évaporation à sec sous vide du milieu réactionnel, on reprend le
- 10 résidu par 15 mL d'eau distillée et extrait avec 3 fois 15 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques regroupées sont lavées avec 10 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 2 fois 10 mL d'eau distillée, 10 mL de solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation à sec sous vide, le résidu est chromatographié sur gel de
- 15 silice (40-63 μm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane-éthanol (92,5 : 7,5). On obtient ainsi 38 mg de 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9(R,S)-yl-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 270°C

- 20 Spectre de masse (LC/SM) : m/z 441 (M+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,91 (dd, $J = 2,0$ et 3,5 Hz, 1H) ; 7,00 (dt, $J = 1,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 7,21 (dt, $J = 1,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,28 à 7,39 (m, 2H) ; 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,47 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H) ; 7,50 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,62 (m, 3H) ; 7,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,20 (s, 1H) ; 8,29 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H) ; 8,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 9,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 11,9 (s large, 1H) .

25

- Exemples 20 et 21 : Enantiomère lévogyre et énantiomère dextrogyre du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique
- 30

95 mg de [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique, obtenu comme à l'exemple 13 sont dédoublés par Chromatographie Liquide Haute Performance sur une colonne de 350 mm de longueur et 50 mm de diamètre remplie de silice Chiralpak
 5 50801 20µm, en éluant avec un mélange d'acétonitrile et de méthanol (90/10 en volumes) à un débit de 50 mL/mn, en suivant la séparation par détection UV à 254 nM.

En récupérant et en concentrant sous pression réduite la seconde fraction éluee (temps de rétention 9,86 minutes), on obtient 38,9 mg de l'énantiomère
 10 lévogyre du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique, sous forme d'une meringue blanche dont la caractéristique est la suivante :

$$\alpha_{20}^D = -109.4 \pm 1,6^\circ \text{ (c = 0,47; DMSO)}$$

15 En récupérant et en concentrant sous pression réduite la seconde fraction éluee (temps de rétention 16,91 minutes), on obtient 31,1 mg de l'énantiomère dextrogyre du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique, sous forme d'une meringue blanche dont la caractéristique est la suivante :

20 $\alpha_{20}^D = + 87.5 \pm 1,5^\circ \text{ (c = 0,41; DMSO)}$

Exemple 22 : composition pharmaceutique:

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 1 0,2 g
 25 Excipient pour un comprimé terminé à..... 1 g
 (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Exemple 23 : composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

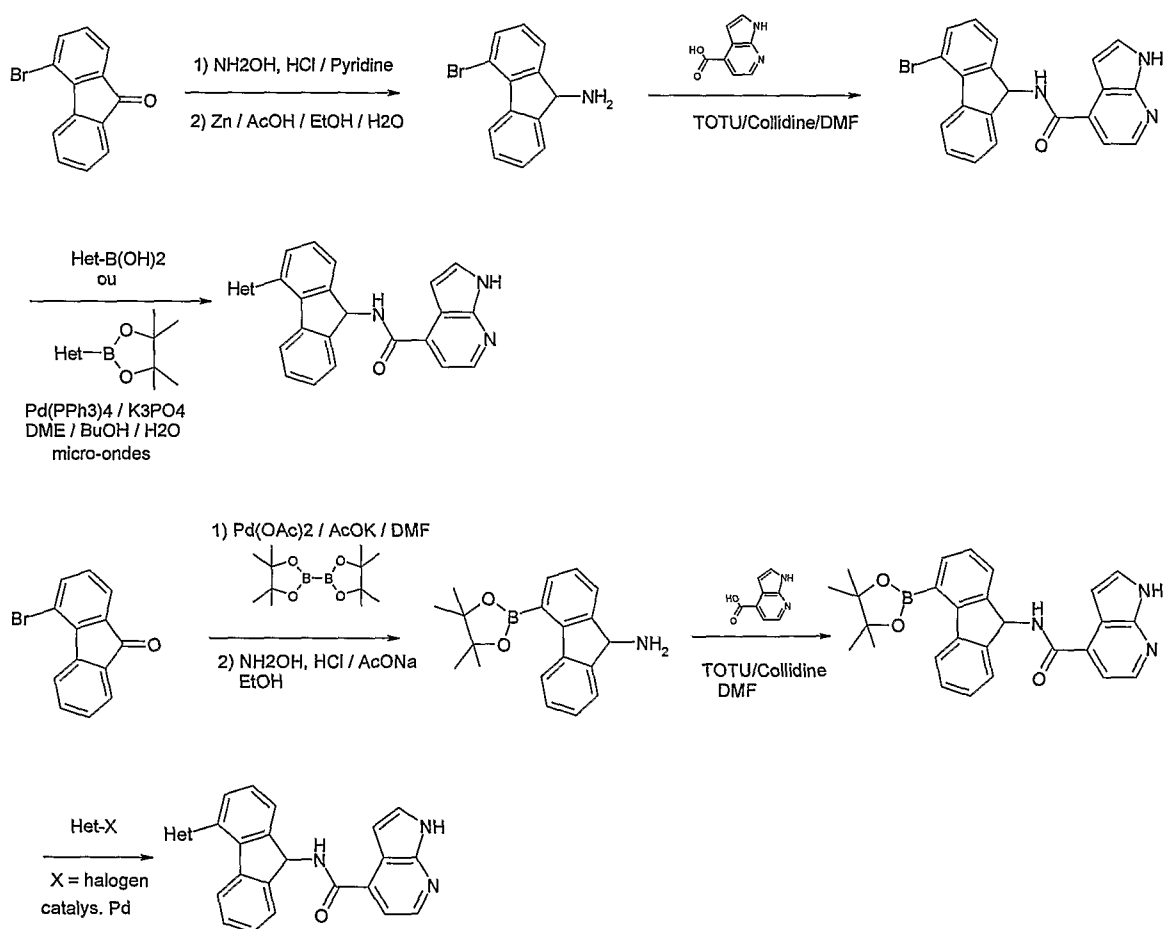
30 Produit de l'exemple 16 0,2 g
 Excipient pour un comprimé terminé à..... 1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

La présente invention comprend également toutes les compositions pharmaceutiques préparées avec tout produit de formule (I) selon la présente invention

5 Exemples 24-01 à 24-106 :

En opérant selon les méthodes générales décrites précédemment, et plus spécifiquement selon l'un des 2 schémas ci-dessous,

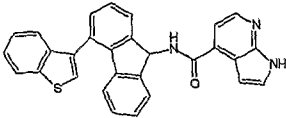
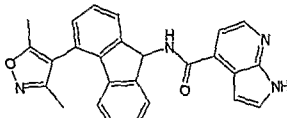
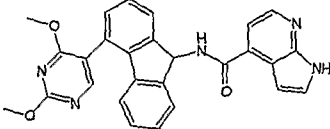
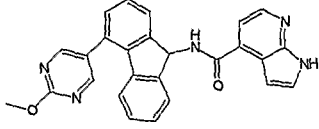
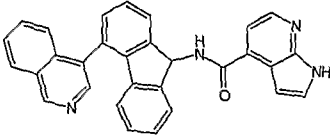
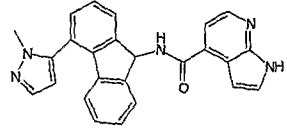
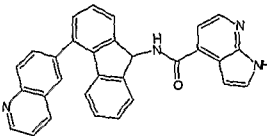
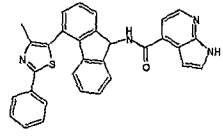
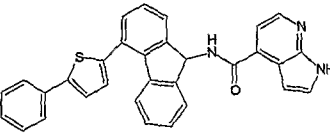
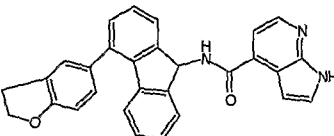
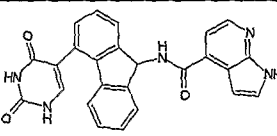
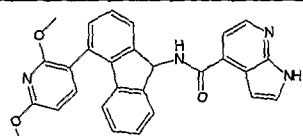
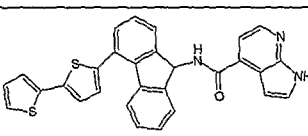
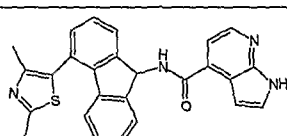
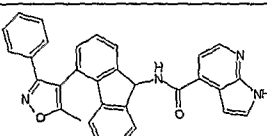
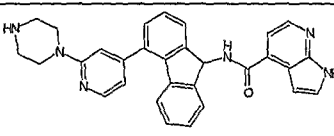
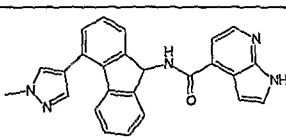
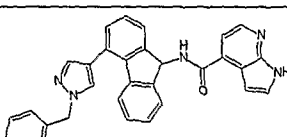
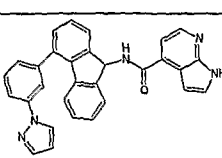
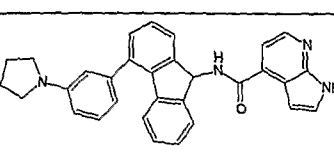


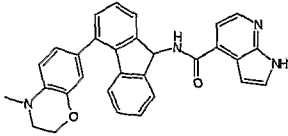
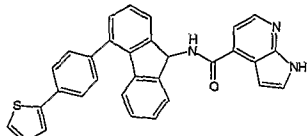
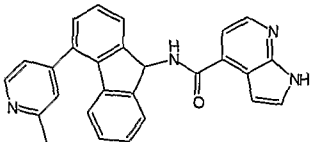
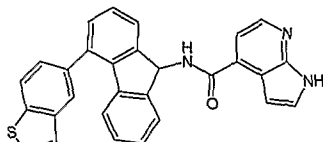
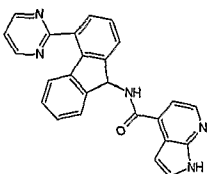
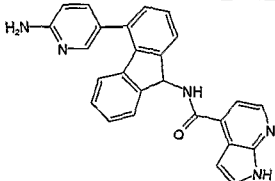
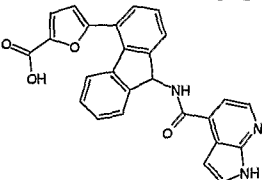
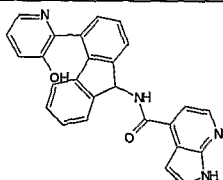
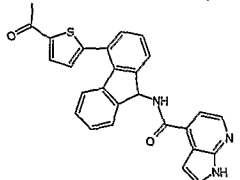
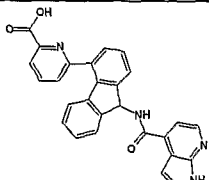
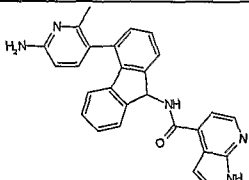
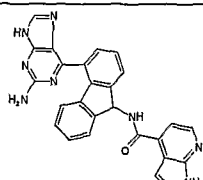
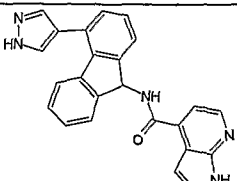
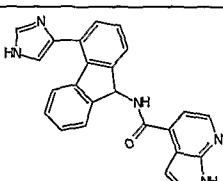
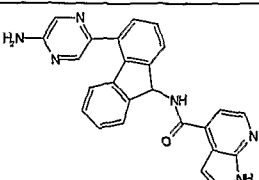
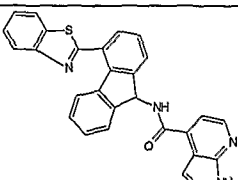
on obtient (après déprotection des groupes protecteurs présents si nécessaire) les composés du tableau 1 ci-dessous qui constituent également

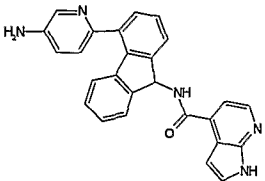
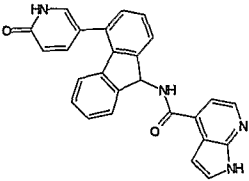
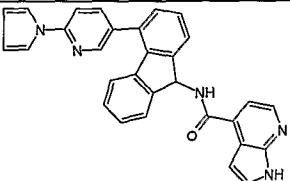
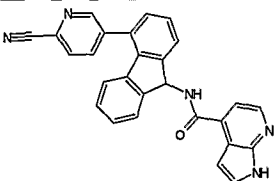
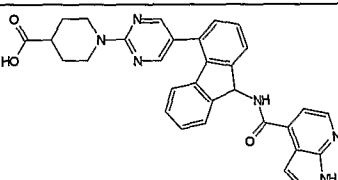
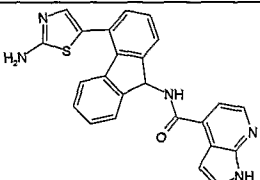
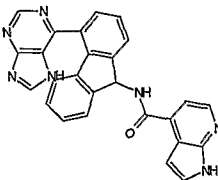
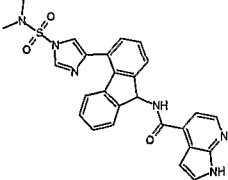
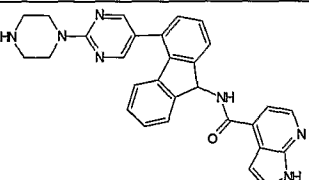
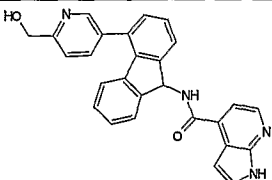
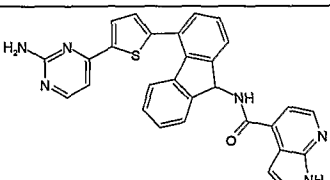
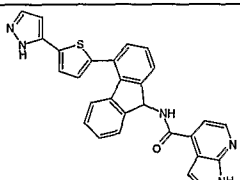
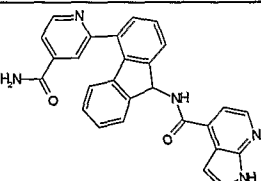
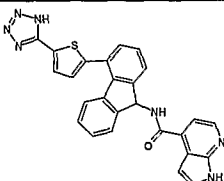
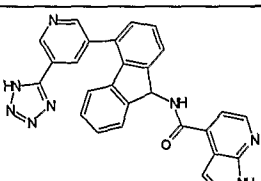
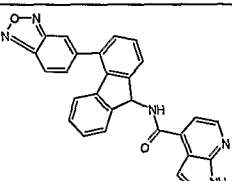
des exemples de réalisation de la présente invention.

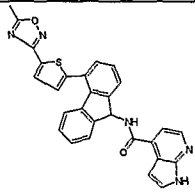
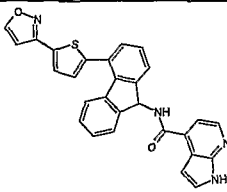
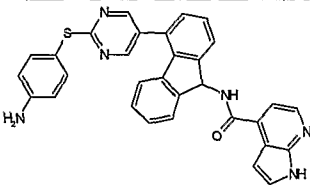
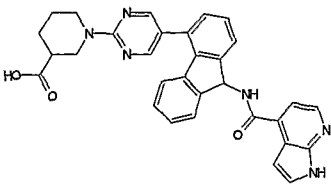
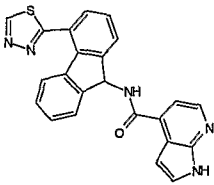
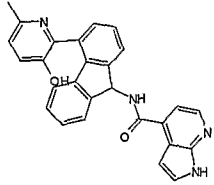
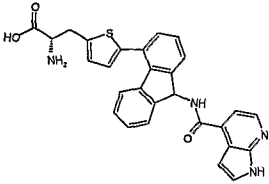
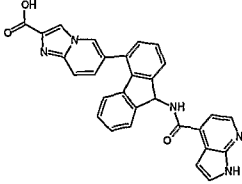
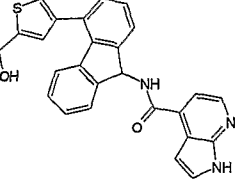
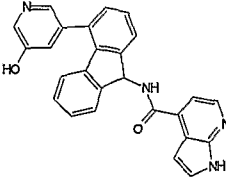
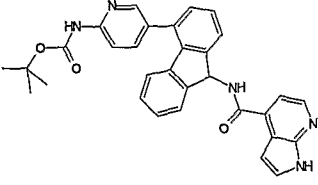
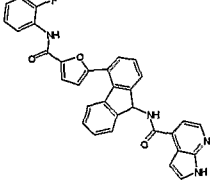
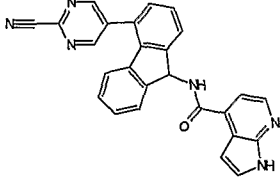
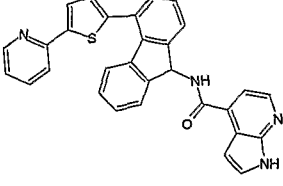
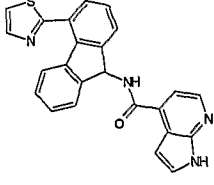
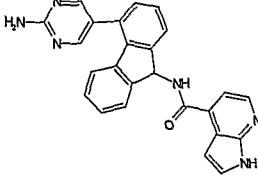
Tableau 1 : exemples 24-01 à 24-106

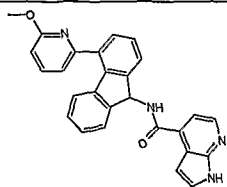
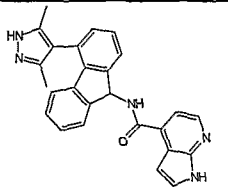
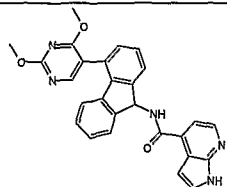
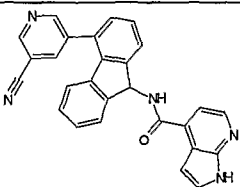
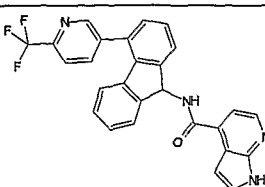
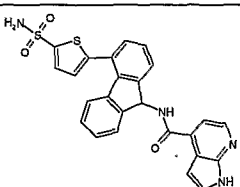
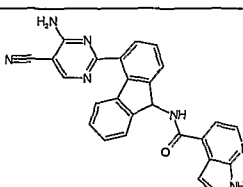
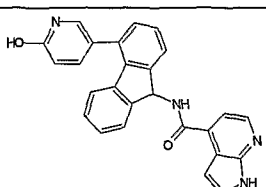
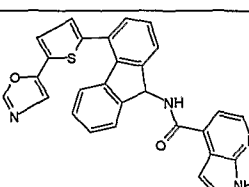
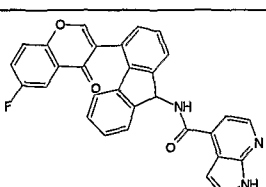
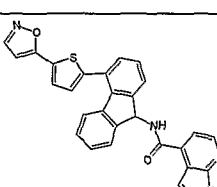
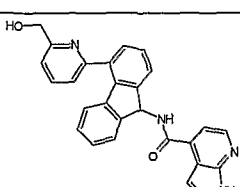
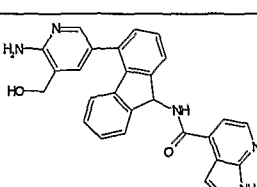
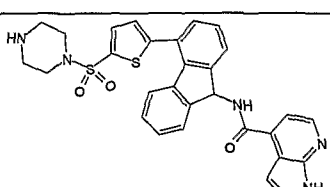
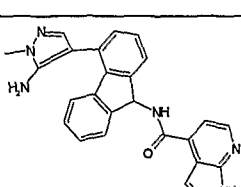
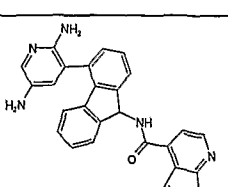
Exemple	Structure	Exemple	Structure
24-01		24-02	
24-03		24-04	
24-05		24-06	
24-07		24-08	
24-09		24-10	
24-11		24-12	
24-13		24-14	
24-15		24-16	

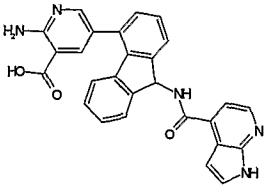
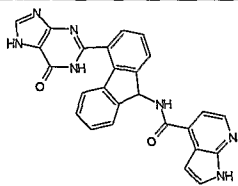
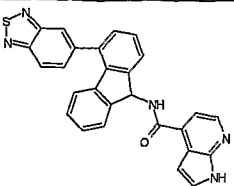
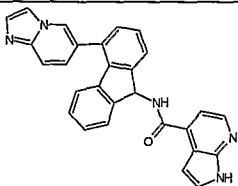
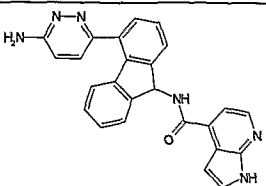
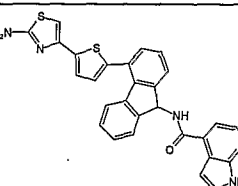
24-17		24-18	
24-19		24-20	
24-21		24-22	
24-23		24-24	
24-25		24-26	
24-27		24-28	
24-29		24-30	
24-31		24-32	
24-33		24-34	
24-35		24-36	

24-37		24-38	
24-39		24-40	
24-41		24-42	
24-43		24-44	
24-45		24-46	
24-47		24-48	
24-49		24-50	
24-51		24-52	

24-53		24-54	
24-55		24-56	
24-57		24-58	
24-59		24-60	
24-61		24-62	
24-63		24-64	
24-65		24-66	
24-67		24-68	

24-69		24-70	
24-71		24-72	
24-73		24-74	
24-75		24-76	
24-77		24-78	
24-79		24-80	
24-81		24-82	
24-83		24-84	

24-85		24-86	
24-87		24-88	
24-89		24-90	
24-91		24-92	
24-93		24-94	
24-95		24-96	
24-97		24-98	
24-99		24-100	

24-101		24-102	
24-103		24-104	
24-105		24-106	

Tests biologiques permettant de caractériser biologiquement les produits de l'invention :

Le phosphate inorganique libéré au cours de l'hydrolyse de l'ATP par l'activité
 5 ATPasique de Hsp82 est quantifié par la méthode du green Malachite. En présence de ce réactif, il y a formation du complexe phosphate inorganique-molybdate-vert de malachite qui absorbe à une longueur d'onde de 620 nm. Les produits à évaluer sont incubés dans un volume réactionnel de 30 μ l, en présence de 1 μ M Hsp82 et de 250 μ M de substrat (ATP) dans un tampon
 10 composé de 50 mM Hepes-NaOH (pH 7.5), 1 mM DTT, 5 mM $MgCl_2$ et 50 mM KCl à 37 °C pendant 60 min. Parallèlement, une gamme de phosphate inorganique comprise entre 1 et 40 μ M est constituée dans le même tampon. L'activité ATPasique est ensuite révélée par l'addition de 60 μ l du réactif biomol green (Tebu). Après 20 min d'incubation à température ambiante,
 15 l'absorbance des différents puits est mesurée à l'aide d'un lecteur de microplaque à 620 nm. La concentration en phosphate inorganique de chaque échantillon est alors calculée à partir de la courbe d'étalonnage. L'activité ATPasique d' Hsp82 est exprimée en concentration de phosphate inorganique produit en 60 min. L'effet des divers produits testés est exprimé
 20 en pourcentage d'inhibition de l'activité ATPasique.

Dans le test ci-dessus, le composé A000187458 a une concentration inhibitrice 50% (CI50) égale à 2.5 μ M

La formation d'ADP due à l'activité ATPasique de Hsp82 a été utilisée pour mettre au point une autre méthode d'évaluation de l'activité enzymatique de cette enzyme par application d'un système de couplage enzymatique faisant intervenir la pyruvate kinase (PK) et la lactate deshydrogensase (LDH). Dans cette méthode spectrophotométrique de type cinétique, la PK catalyse la formation d'ATP et de pyruvate à partir de phosphoenol-pyruvate (PEP) et de l'ADP produit par HSP82. Le pyruvate formé, substrat de la LDH, est ensuite transformé en lactate en présence de NADH. Dans ce cas, la diminution de la concentration en NADH, mesurée par la diminution de l'absorbance à la longueur d'onde de 340 nm est proportionnelle à la concentration en ADP produit par HSP82.

Les produits testés sont incubés dans un volume réactionnel de 100 μ l de tampon composé de 100 mM Hepes-NaOH (pH 7.5), 5 mM $MgCl_2$, 1mM DTT, 150 mM KCl, 0.3 mM NADH, 2.5 mM PEP et 250 μ M ATP. Ce mélange est preincubé à 37°C pendant 30 min avant addition de 3.77 unités de LDH et 3.77 unités de PK. La réaction est initiée par addition du produit à évaluer, en concentrations variables, et de Hsp82, à la concentration de 1 μ M. La mesure de l'activité enzymatique de Hsp82 est alors réalisée, en continu, dans un lecteur de microplaque, à 37°C, à la longueur d'onde de 340nm. La vitesse initiale de la réaction est obtenue par la mesure de la pente de la tangente à l'origine de la courbe enregistrée. L'activité enzymatique est exprimée en μ M d'ADP formé par minute. L'effet des divers produits testés est exprimé en pourcentage d'inhibition de l'activité ATPasique selon la codification ci-dessous :

A : IC50 < 1 μ M

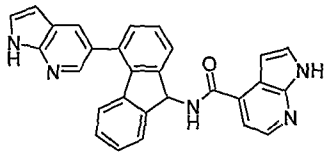
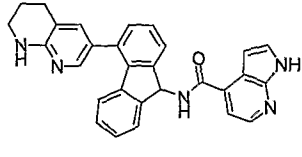
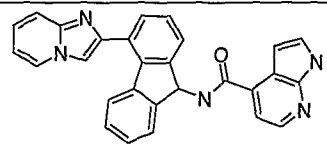
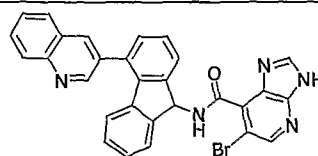
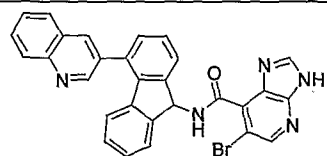
B : 1 μ M < IC50 < 10 μ M

C : 10 μ M < IC50 < 100 μ M

Tableau de résultats

Ex	Structure	Hsp82 ATPase	Ex	Structure	Hsp82 ATPase
----	-----------	-----------------	----	-----------	-----------------

		IC50 μ M			IC50 μ M
1		B	2		B
3		B	4		B
5		A	6		A
7		A	8		B
9		B	10		B
11		A	12		B
13		A	14		B
15		A	16		B

17		A	18		B
19		A	20		C
21	 énantiomère (+)	A			

5

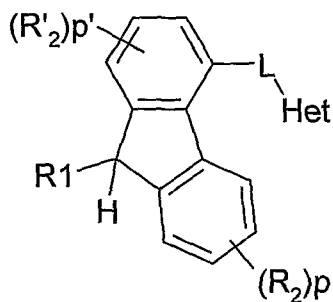
10

15

5

Revendications

10 1) Produits de formule (I) :



(I)

dans lesquels :

Het représente un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé – de type
 15 dihydro ou tétrahydro – mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de
 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi N O ou S, éventuellement substitué par un
 plusieurs radicaux R identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,

R est dans le groupe constitué par H, halogène, CF_3 , nitro, cyano, alkyle,
 hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy
 20 libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, $CO-NH(alkyl)$ et
 $CON(alkyl)_2$, $NH-CO-alkyl$, $NH-SO_2-alkyl$ et hétérocycloalkyle, tous les
 radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio et hétérocycloalkyle étant éventuellement
 substitués,

R1 est choisi dans le groupe constitué par $X-(A-B)_n-CONH_2$, $X-(A-B)_n-O-$
 25 $CONH_2$, $X-(A-B)_n-NH-CONH_2$, $X-(CH_2)_m$ -hétérocycloalkyle, $X-(CH_2)_m$ -aryle

et X-(CH₂)_m-hétéroaryle avec X représente -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH₂-O- ; -NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH- ; -NH-CO-(CH₂)₂-SO₂- ; -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO- ; A et B identiques ou différents représentent indépendamment une simple liaison, CH₂, CH-alkyle, CH-aralkyle, n = 1,2 et

5 m = 0, 1,

R₂ et R'₂, identiques ou différents, sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio (méthylthio), carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et

10 NH-CO-alkyl, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant éventuellement substitués,

p et p' identiques ou différents représentent respectivement les entiers 1 à 4 et 1 à 3 ;

L est choisi parmi simple liaison, CH₂, C(O), O, S ou NH,

15 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

20 2) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique, de 5 à 10 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes, choisis parmi N O ou S, éventuellement substitué par un plusieurs radicaux R identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,

25 R est dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, méthylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et CON(alkyl)₂, NH-CO-alkyl, NH-SO₂-alkyl et hétérocycloalkyle, tous les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio et hétérocycloalkyle étant éventuellement
30 substitués ;

R1 représente $\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_4\text{-CONH}_2$; ou

R1 représente le radical $-\text{X}-(\text{CH}_2)_m\text{-hétéroaryle}$, avec X représente $-\text{O-C(O)}$, $-\text{NH-C(O)}$, NH-CS , $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-O-}$; $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CO-NH-}$; $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-SO}_2\text{-}$ ou $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CO-}$ et $m = 0, 1$, ces radicaux hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, hydroxyle, les radicaux alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, et les radicaux NH_2 , NHalk et CONH_2 ;

10

R2 et R'2, identiques ou différents, sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, les atomes d'halogène et le radical amino ;

p et p' identiques ou différents représentent respectivement les entiers 1 ;

L représente une simple liaison et C(O) ,

15 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I) .

20 3) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans lesquels Het est choisi parmi les radicaux imidazolyle, benzofuranyle, quinoléinyle, pyridinyle, indolyle, benzoxazolyle, pyrimidinyle, triazolopyridinyle, benzoxazinyle, quinoxalinyle, indazolyle, pyrrolopyridinyle, tétrahydro-1,8-naphtyridinyle, imidazopyridinyle ; ces
25 radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux R identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano et morpholino ;

R1 représente le radical $-\text{NH-C(O)-hétéroaryle}$, avec hétéroaryle choisi parmi les radicaux quinolyle, pyridyle, purines, quinoxaline, pyrazole,

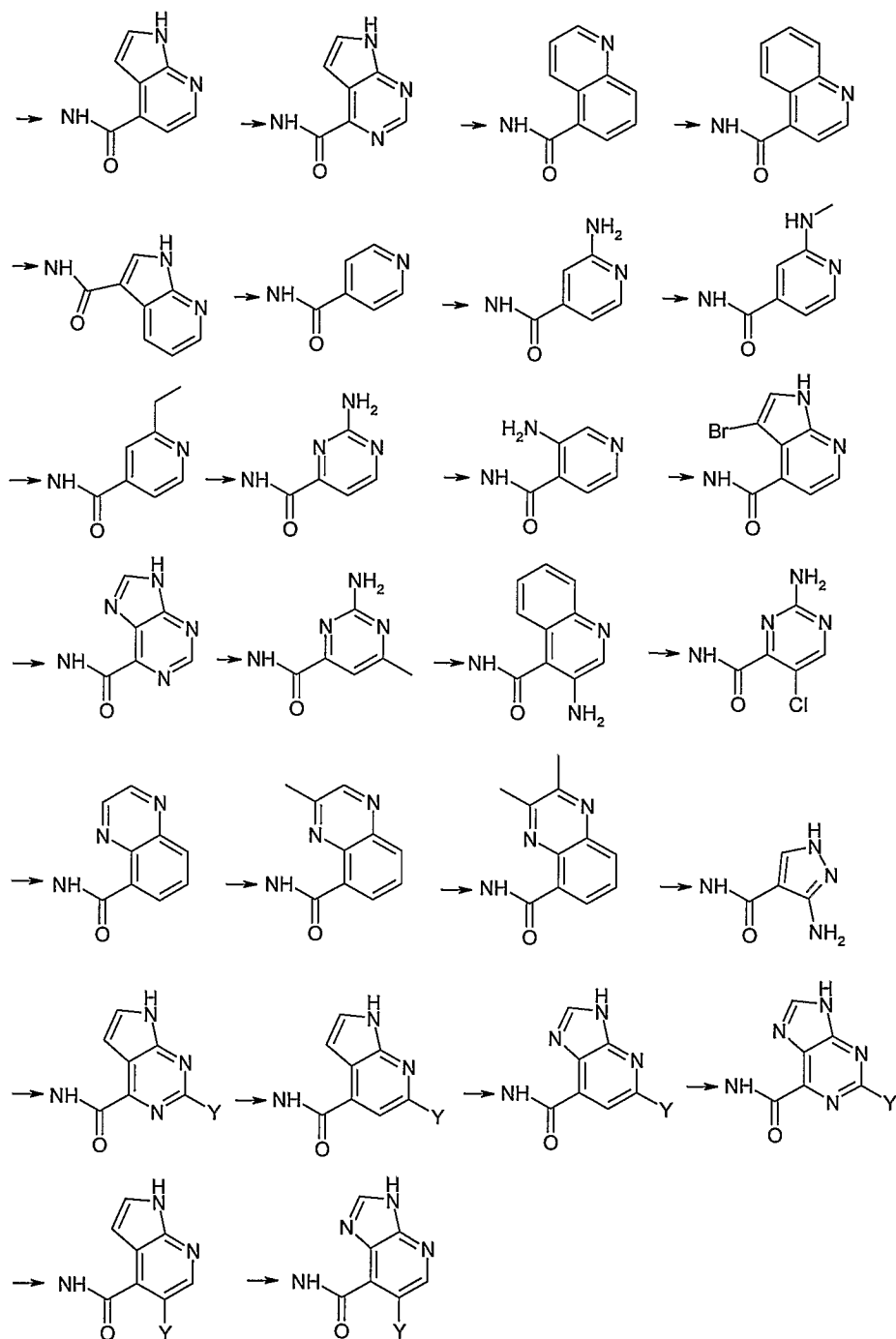
30 pyrimidinyle, pyrrolo[2,3-b]pyridine, pyrrolo[2,3-c]pyrimidine, imidazo[4,5-b]pyridine, ces radicaux hétéroaryle étant éventuellement substitués par un

ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux méthyle, éthyle, NH₂, Nhalk et NH-Me,

R₂ et R'₂, représentent H,

L représente simple liaison ou C(O),

- 5 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ib) .
- 10 4) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans lesquels Het, R₂, R'₂, p, p' et L ont les significations définies à l'une quelconque des revendications précédentes et R₁ est choisi parmi les radicaux suivants :



avec Y représente un atome d'halogène ou un radical méthyle ou éthyle,
 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et
 5 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi
 que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les
 bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

5) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dont les noms suivent :

- [4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique
- 5 - [4-(benzofuran-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.
 - [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.
- 10 - [4-(1H-indol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 15 - [4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- (4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl)-amide de l'acide
- 20 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 7H-pyrrolo[2,3-c]pyrimidine-4-carboxylique
- 25 - [4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique
- [4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 30

- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique
 - [4-(indazole-1-carbonyl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - 5 - [4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - 10 - Enantiomère dextrogyre du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition
- 15 avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques.

6) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 5, ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et

20 diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

7) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 5, ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant

25 sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

8) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un

30 au moins des médicaments tels que définis aux revendications 6 et 7.

9) Compositions pharmaceutiques telles que définies aux revendications précédentes contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie contre le cancer.

10) Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des
5 revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments, en particulier pour la chimiothérapie de cancers.

11) Utilisation de produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à
10 inhiber l'activité de protéines chaperones et notamment d'Hsp90.

12) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité
15 d'une protéine chaperone de type Hsp90 .

13) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie appartenant au groupe suivant: les maladies
20 neurodégénératives telles que la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, l'ischémie cérébrale focale, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques et la sclérose latérale amyotrophique, la malaria, les filarioses de Brugia et de Bancroft, la toxoplasmose, les mycoses résistantes aux traitements, l'hépatite B, l'hépatite C, le virus de l'Herpes, la dengue (ou
25 grippe tropicale), l'atrophie musculaire spinale et bulbaire, désordres de la prolifération de cellules mésangiales, thromboses, rétinopathies, psoriasis, dégénération musculaire, maladies en oncologie, cancers.

14) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à
30 traiter des cancers.

15) Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle la maladie à traiter est un cancer de tumeurs solides ou liquides.

16) Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente
5 dans laquelle la maladie à traiter est un cancer résistant aux agents cytotoxiques.

17) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à
10 traiter des cancers parmi lesquels les cancers du poumon, du sein et de l'ovaire, les glioblastomes, les leucémies myéloïdes chroniques, les leucémies lymphoblastiques aiguës, les cancers de la prostate, du pancréas et du colon, les mélanomes métastatiques, les tumeurs de la thyroïde et les carcinomes rénaux..

15 18) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à la chimiothérapie de cancers.

19) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque
20 des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers utilisés seuls ou en association.

20) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables
25 desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à être utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou radiothérapie ou alternativement en association avec d'autres agents thérapeutiques.

21) Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle les agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-
30 tumoraux utilisés communément.

- 22) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes comme inhibiteurs de HSP90, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les
- 5 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) ainsi que leurs prodrugs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/001703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D403/12 C07D471/04 C07D487/04 C07D519/00
A61K31/437 A61K31/506 A61P25/16 A61P25/28 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/028434 A (CONFORMA THERAPEUTICS CORP [US]; KASIBHATLA SRINIVAS R [US]; BOEHM MAR) 31 March 2005 (2005-03-31) cited in the application page 4, paragraph 1 claim 1	1,6, 11-20
A	JANIN Y L: "Heat Shock Protein 90 Inhibitors. A Text Book Example of Medicinal Chemistry?" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 48, no. 24, 8 November 2005 (2005-11-08), pages 7503-7512, XP002373723 ISSN: 0022-2623 the whole document	1,6, 11-20
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 avril 2008

Date of mailing of the international search report

09/04/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fanni; Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2007/001703

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2006/123061 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; MAILLIET PATRICK [FR]; BERTIN LUC [FR]; GUYON) 23 November 2006 (2006-11-23) the whole document -----	1,6, 11-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/001703

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005028434 A	31-03-2005	AU 2004274507 A1	31-03-2005
		BR PI0414533 A	07-11-2006
		CA 2539548 A1	31-03-2005
		EP 1670802 A2	21-06-2006
		JP 2007505933 T	15-03-2007
		KR 20060070572 A	23-06-2006
WO 2006123061 A	23-11-2006	AR 054125 A1	06-06-2007
		AU 2006248825 A1	23-11-2006
		CA 2608378 A1	23-11-2006
		EP 1888579 A2	20-02-2008
		FR 2885904 A1	24-11-2006
		UY 29549 A1	29-12-2006

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/001703

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D401/12 A61K31/437	C07D403/12 A61K31/506	C07D471/04 A61P25/16	C07D487/04 A61P25/28	C07D519/00 A61P35/00
-------------------------------	--------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2005/028434 A (CONFORMA THERAPEUTICS CORP [US]; KASIBHATLA SRINIVAS R [US]; BOEHM MAR) 31 mars 2005 (2005-03-31) cité dans la demande page 4, alinéa 1 revendication 1	1,6, 11-20
A	JANIN Y L: "Heat Shock Protein 90 Inhibitors. A Text Book Example of Medicinal Chemistry?" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 48, no. 24, 8 novembre 2005 (2005-11-08), pages 7503-7512, XP002373723 ISSN: 0022-2623 le document en entier	1,6, 11-20

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 avril 2008

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/04/2008

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fanni, Stefano

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/001703

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	<p>WO 2006/123061 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; MAILLIET PATRICK [FR]; BERTIN LUC [FR]; GUYON) 23 novembre 2006 (2006-11-23) le document en entier</p> <p>-----</p>	<p>1,6,- 11-20</p>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale n°

PCT/FR2007/001703

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005028434 A	31-03-2005	AU 2004274507 A1	31-03-2005
		BR PI0414533 A	07-11-2006
		CA 2539548 A1	31-03-2005
		EP 1670802 A2	21-06-2006
		JP 2007505933 T	15-03-2007
		KR 20060070572 A	23-06-2006
WO 2006123061 A	23-11-2006	AR 054125 A1	06-06-2007
		AU 2006248825 A1	23-11-2006
		CA 2608378 A1	23-11-2006
		EP 1888579 A2	20-02-2008
		FR 2885904 A1	24-11-2006
		UY 29549 A1	29-12-2006