

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
30 septembre 2010 (30.09.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/109122 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 213/82 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 213/79 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)

France, F-75013 Paris (FR). **HILAIRET, Sandrine** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **JEGHAM, Samir** [TN/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2010/050511

(74) Mandataire : **METTEFEU, Daniel**; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :

22 mars 2010 (22.03.2010)

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

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0901365 24 mars 2009 (24.03.2009) 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

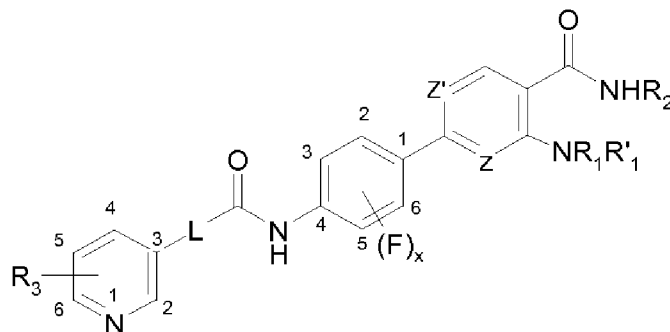
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **ARIGON, Jérôme** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BERNHART, Claude** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013F Paris (FR). **BOUABOULA, Monsif** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **COMBET, Romain** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de

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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : NICOTINAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF AS ANTICANCER DRUGS

(54) Titre : DERIVES DE NICOTINAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE COMME ANTICANCEREUX



(I)

(57) Abstract : The present invention relates to nicotinamide derivatives of formula (I), to compositions containing same, and to the therapeutic use thereof, in particular as anticancer drugs. The invention also relates to the method for preparing said compounds, as well as to some of the intermediate products.

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à des dérivés de nicotinamide de formule (I), les compositions les contenant et leur application en thérapeutique, notamment comme anticancéreux. L'invention se rapporte aussi au procédé de préparation de ces composés ainsi qu'à certains des produits intermédiaires.



Publiée :

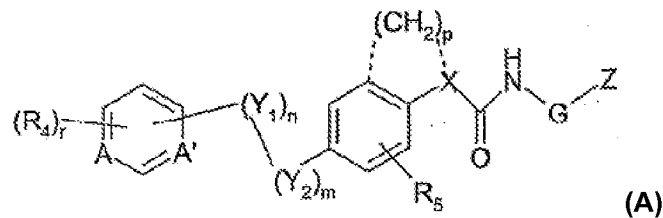
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

DERIVES DE NICOTINAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE COMME ANTICANCEREUX

5 La présente invention se rapporte à des dérivés de nicotinamide, les compositions les contenant et leur application en thérapeutique, notamment comme anticancéreux. L'invention se rapporte aussi au procédé de préparation de ces composés ainsi qu'à certains des produits intermédiaires.

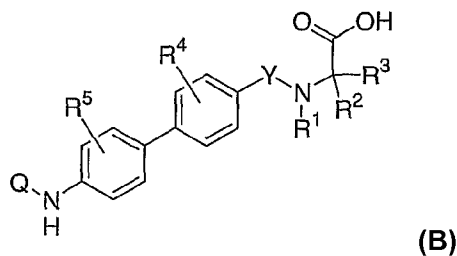
10 [L'art antérieur]

La demande internationale **WO 2005/051366** décrit des composés de formule générale **(A)** :



dans laquelle Z représente un groupe phényle ou indanyle et non un groupe pyridinyle.

15 La demande internationale **WO 2007/016538** décrit des composés de formule générale **(B)** :



dans laquelle Q peut représenter un groupe $R_{13}-NR_{12}-C(=O)-$, R_{13} pouvant être un groupe 2-, 3- ou 4- pyridinyle, R_4 et R_5 représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alcoxy, -OH, $-CF_3$ ou $-CN$. Ces composés sont utilisés dans le traitement de l'obésité.

20

[Description de l'invention]

Définitions utilisées

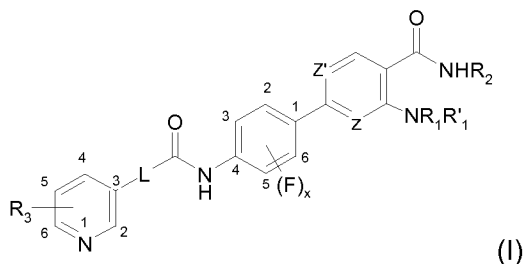
Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- atome d'halogène : un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ;
- 25 • groupe alkyle : un groupe hydrocarboné aliphatique saturé comprenant de 1 à 6 atomes de carbone (avantageusement, de 1 à 4 atomes de carbone) obtenu en enlevant un atome d'hydrogène d'un alcane. Le groupe alkyle peut être linéaire ou ramifié. A titre

d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, pentyle, 2,2-diméthylpropyle, hexyle ;

- groupe alcoxy : un groupe -O-alkyle, où le groupe alkyle est tel que défini ci-dessus ;
- groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique comprenant entre 3 et 8 atomes de carbone, tous les atomes de carbone étant engagés dans la structure cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ;
- groupe hétérocycloalkyle : un groupe cycloalkyle comprenant au moins un hétéroatome (O, S, N) engagé dans le cycle et relié aux atomes de carbone formant le cycle. A titre d'exemples, on peut citer les groupes pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle ou N-(C₁-C₄)alkyle-pipérazinyle, azépányle, thiomorpholinyle, 1-oxo-thiomorpholinyle, 1,1-dioxo-thiomorpholinyle.

Selon un 1^{er} aspect, la présente invention a pour objet un composé de formule (I) :



dans laquelle :

- **Z** et **Z'** représentent N ou CH ;
- **x** est un entier valant 1 ou 2, représentant le nombre d'atome(s) de fluor attaché(s) au noyau phényle central ;
- **L** représente un groupe -CH=CH- ou -(CH₂)_nNH- dans lequel le groupe NH est rattaché au C=O et n est un entier valant 0, 1 ou 2 ;
- **R₁** représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, phényle ;
- **R'₁** représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- **R₂** représente :
 - un groupe (C₃-C₆)cycloalkyle ;
 - un groupe (C₁-C₆)alkyle, éventuellement substitué par :
 - un ou plusieurs groupes hydroxy ou (C₁-C₄)alcoxy ;
 - un groupe -NR_aR_b dans lequel R_a et R_b représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe (C₄-C₆)hétérocycloalkyle

comprenant éventuellement dans le cycle le groupe $-S(O)_q$ avec $q = 0, 1$ ou 2 ou le groupe $-NH-$ ou $-N(C_1-C_4)alkyle-$ et

étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituant(s), identiques ou différents les uns des autres lorsqu'il y en a plusieurs, choisi(s) parmi un groupe -

5 OH ; $(C_1-C_4)alcoxy$ ou $(C_1-C_4)alkyle$;

• **R₃** représente au moins un substituant du noyau pyridine choisi parmi un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe $(C_1-C_4)alkyle$ ou $-NR_cR_d$ dans lequel R_c et R_d représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)alkyle$;

10 **R₁** représente un atome d'hydrogène, un groupe $(C_1-C_6)alkyle$, $(C_3-C_6)cycloalkyle$, par exemple cyclopropyle, un groupe phényle. **R'₁** représente un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_6)alkyle$. Plus particulièrement, **R'₁** représente un atome d'hydrogène. On pourra choisir R_1 et/ou R'_1 parmi ceux décrits dans le tableau I.

15 **R₂** représente :

- un groupe $(C_3-C_6)cycloalkyle$, tel que par exemple le groupe cyclopropyle ou cyclopentyle ;

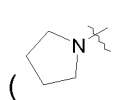
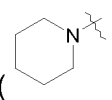
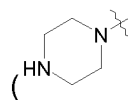
- un groupe $(C_1-C_6)alkyle$, éventuellement substitué par :

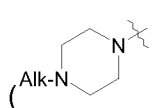
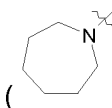
o un ou plusieurs groupe(s) $-OH$ ou $(C_1-C_4)alcoxy$, par exemple méthoxy ;

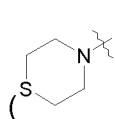
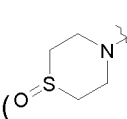
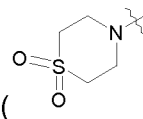
o un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b représentent indépendamment l'un de

20 l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_6)alkyle$ ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe $(C_4-C_6)hétérocycloalkyle$ comprenant éventuellement dans le cycle le groupe $-S(O)_q$ avec $q = 0, 1$ ou 2 ou le groupe $-NH-$ ou $-N(C_1-C_4)alkyle-$. De préférence, $q = 1$ ou 2 .

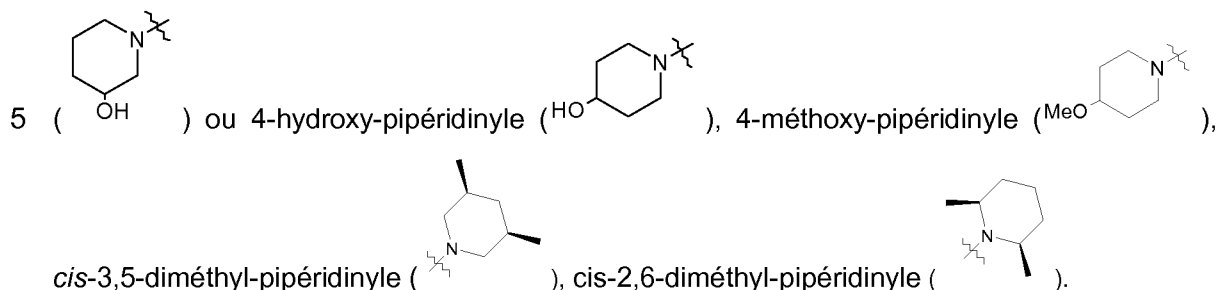
25 Le groupe hétérocycloalkyle formé par R_a et R_b peut être par exemple le groupe pyrrolidinyle

() , pipéridinyle () , pipérazinyle () ou $N-(C_1-C_4)alkyle$ -pipérazinyle

() , notamment N-méthyle-pipérazinyle, azépanyle () , thiomorpholinyle

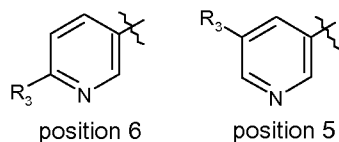
() , 1-oxo-thiomorpholinyle () , 1,1-dioxo-thiomorpholinyle () .

Le groupe hétérocycloalkyle formé par R_a et R_b peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituant(s), identiques ou différents les uns des autres lorsqu'il y en a plusieurs, choisi(s) parmi : -OH ; (C₁-C₄)alcoxy : par exemple méthoxy ; (C₁-C₄)alkyle : par exemple méthyle. Ainsi, l'hétérocycloalkyle substitué pourra être le groupe 3-hydroxypipéridinyle



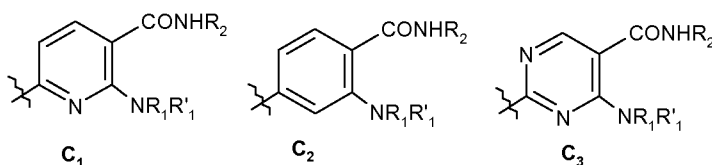
On pourra choisir R_2 parmi l'un de ceux décrits dans le tableau I.

- 10 Le noyau pyridine peut comprendre de 1 à 4 substituants R_3 choisi(s) parmi un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou -NR_cR_d dans lequel R_c et R_d représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle. On pourra choisir R_3 parmi ceux décrits dans le tableau I. De préférence, R_3 est en position 5 et/ou 6 sur le noyau pyridine. De préférence, le nombre de substituants R_3 est égal à 1 et/ou R_3 est en position 5
- 15 ou 6 sur le noyau pyridine comme cela est représenté ci-dessous :



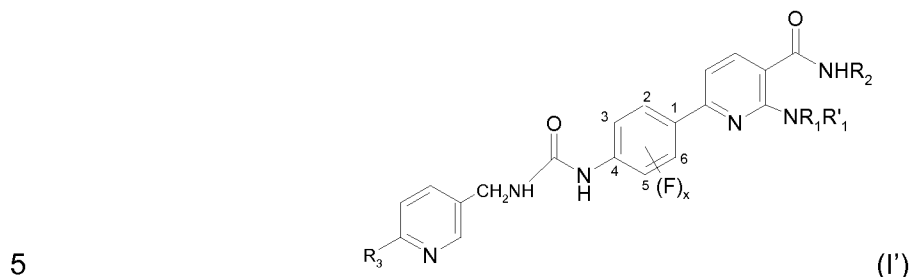
R_3 est encore plus préférentiellement en position 6. De préférence, R_3 représente un atome d'hydrogène ou -NH₂.

- 20 L représente un groupe -CH=CH- ou -(CH₂)_nNH- dans lequel le groupe NH est rattaché au C=O et n est un entier valant 0, 1 ou 2. De préférence, n est égal à 1. L peut être l'un de ceux décrits dans le tableau I. On préfère aussi, dans le cas où L représente le groupe -CH=CH-, les isomères E plutôt que les isomères Z.
- 25 Z et Z' représentent N ou CH. Par exemple, Z et Z' peuvent représenter respectivement N et CH ; CH et CH ou N et N :



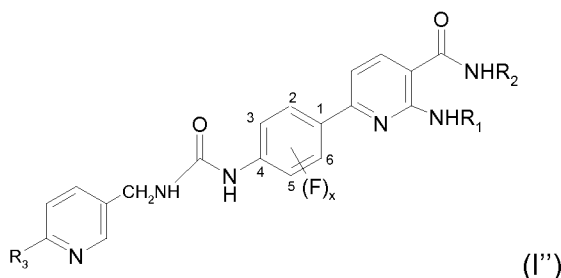
x est un entier valant 1 ou 2, représentant le nombre d'atome(s) de fluor attaché(s) au noyau phényle central. Plus particulièrement, x vaut 1.

On distingue le sous-groupe de formule (I') :



dans laquelle R_1 , R'_1 , R_2 , R_3 et x sont tels que définis précédemment.

On distingue le sous-groupe de formule (I'') :



- 10 dans laquelle R_1 représentent un groupe (C₁-C₄)alkyle, R_2 représente un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par le groupe -NR_aR_b dans lequel R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés le groupe (C₄-C₆)hétérocycloalkyle comprenant éventuellement dans le cycle le groupe -S(O)_q avec q= 0, 1 ou 2 ou le groupe -NH- ou -N(C₁-C₄)alkyle et R_3 et x étant tels que définis précédemment. Plus particulièrement, x vaut 1. Plus
- 15 particulièrement encore, x vaut 1 et l'atome de fluor est en position 3.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer ceux du Tableau I.

- Les composés de l'invention, y compris les composés exemplifiés, peuvent exister à l'état de
- 20 bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font également partie de l'invention. Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés font également partie de l'invention. Les composés selon l'invention peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous
- 25 forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Les composés peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges font partie de l'invention.

- 5 Selon la présente invention, les N-oxydes des composés comportant une amine ou un atome d'azote font également partie de l'invention.

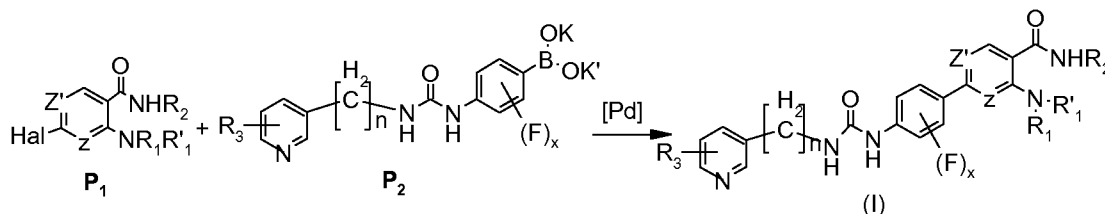
Selon un 2^{ème} aspect, l'invention a pour objet le procédé de préparation des composés de l'invention ainsi que certains des intermédiaires réactionnels.

10

Préparation des composés de formule (I) ou (I') pour lesquels L = -(CH₂)_nNH-

On peut préparer ces composés selon l'un des Schémas 1-3 suivants.

Schéma 1



15

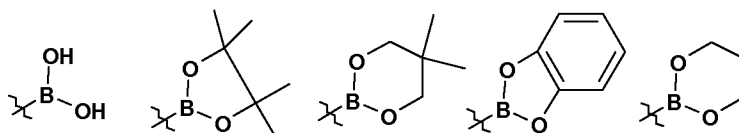
Schéma 1

- On réalise un couplage de type Suzuki de **P₁** et **P₂**. Hal représente un atome d'halogène (chlore, brome, iode). Le couplage est réalisé en présence d'un complexe de palladium (à l'état d'oxydation (0) ou (II)) en milieu basique. Le complexe peut être par exemple Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂(dppf) ou le bis(di-*tert*-butyl(4-diméthylaminophényl)phosphine)dichloropalladium(II). Les complexes les plus fréquemment utilisés sont des complexes de palladium(0). La base peut être par exemple K₂CO₃, NaHCO₃, Et₃N, K₃PO₄, Ba(OH)₂, NaOH, KF, CsF, Cs₂CO₃... Le couplage peut être conduit dans un mélange d'un solvant étheré et d'un alcool, par exemple un mélange diméthoxyéthane (DME)/éthanol ; il peut s'agir aussi d'un mélange toluène/eau. La température est comprise entre 50 et 120°C. La durée de la réaction peut dans certains cas être longue (voir ex.1.3.).

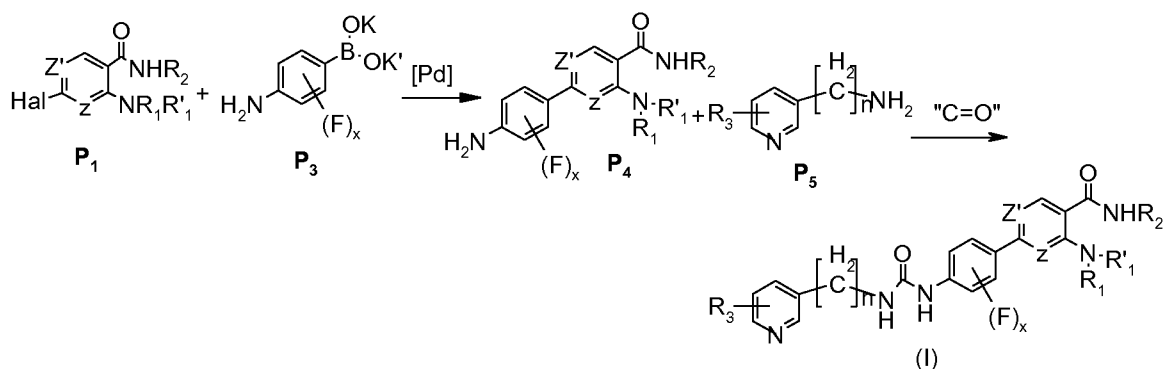
- On trouvera plus de détails sur le couplage de Suzuki, sur les conditions opératoires ainsi que sur les complexes de palladium utilisables dans : N.Miyaura et A.Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483; A.Suzuki dans "Metal-catalyzed cross-coupling reactions"; Diederich, F.; Stang, P.J. Eds. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**, chap. 2, 49-97 ; Littke, A. et Fu, G.,

Angew. Chem. Int., Ed. **1999**, 38, 3387-3388 et Chemler, S. R. *Angew.Chem.Int.Ed.* **2001**, 40, 4544-4568.

K et K' représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle, éventuellement reliés
 5 entre eux pour former ensemble avec l'atome de bore et les deux atomes d'oxygène un cycle de 5 à 7 chaînons éventuellement substitué par au moins un groupe (C₁-C₄)alkyle ou auquel éventuellement est accolé sur deux atomes de carbone consécutifs dudit cycle un groupe phényle. Par exemple, on peut utiliser l'un des groupes suivants :

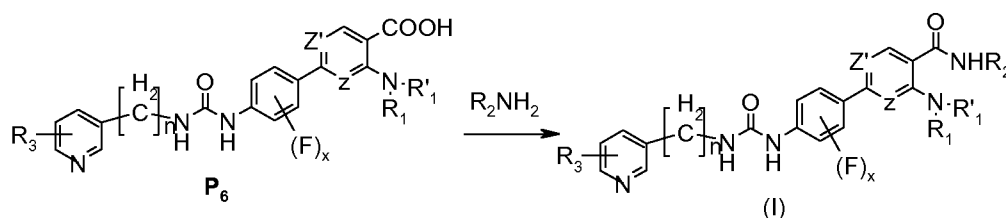


10 Schéma 2



Selon le **Schéma 2**, on réalise un couplage de Suzuki (voir plus haut) entre **P₁** et **P₃** pour
 obtenir **P₄**, puis on fait réagir **P₄** avec **P₅** en présence d'un agent permettant d'introduire le
 motif "C=O" (par exemple le phosgène, le triphosgène ou le carbonate de N,N'-
 15 disuccinimidyle DSC). La réaction permettant d'introduire "C=O" est conduite de préférence
 en présence d'une base telle que par exemple la triéthylamine et à une température comprise
 entre -5°C et la température ambiante. Le solvant peut être le THF. Voir ex.1.4.

Schéma 3



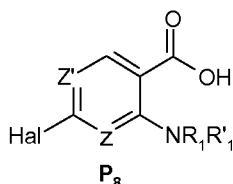
20

Selon le **Schéma 3**, on obtient le composé de formule (I) par une réaction d'amidification à
 partir de **P₆** et de l'amine R₂NH₂ ou d'un sel de cette amine, par exemple le chlorhydrate (voir
 ex.3.2). L'amidification peut être conduite avantageusement en présence d'un activateur

d'acide (aussi appelé « coupling agent ») comme par exemple le benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (ou BOP, CAS N°56602-33-6, voir aussi B.Castro., Dormoy, J.R. *Tetrahedron Letter* **1975**, 16, 1219). La réaction est conduite de préférence en présence d'une base (telle que la triéthylamine) à température

5 ambiante, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane (THF) ou le diméthylformamide (DMF).

P₆ est obtenu quant à lui par une réaction de couplage de type Suzuki entre **P₂** et le composé **P₈** de formule :



selon un schéma similaire au **Schéma 1**.

10

préparation de **P₁**

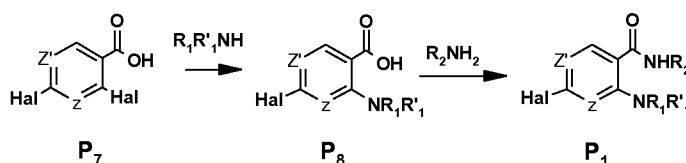


Schéma 4

P₈ est obtenu à partir de l'acide **P₇** par monosubstitution par une amine de formule $R_1R'_1NH$.

15 Dans le cas d'une amine aliphatique, la réaction peut être conduite à température ambiante et dans un solvant protique tel qu'un alcool ou de l'eau ou dans un solvant aprotique tel que le THF. Dans le cas d'une aniline, on ajoute une base forte telle que par exemple le LiHMDS ($((CH_3)_3Si)_2NLi$) et la réaction est conduite à chaud. La monosubstitution est décrite en pages 14-15 de **FR 2917412** dans le cas où $Z=N$ et $Z'=CH$ mais peut s'appliquer à d'autres Z/Z' .

20 Voir aussi ex.1.1.

$Z=N$, $Z'=CH$: **P₇** est un acide 2,6-dihalogénonicotinique, par exemple l'acide 2,6-dichloronicotinique qui est commercial (voir ex. 1.1) ;

$Z=N$, $Z'=N$: **P₇** est un acide 2,4-dihalogéno-pyrimidine carboxylique, par exemple l'acide 2,4-dichloro-pyrimidine carboxylique qui est commercial (CAS N°37131-89-8) ;

25 $Z=CH$, $Z'=CH$: **P₇** est un acide 2,4-dihalogéno-benzoïque, par exemple l'acide 2,4-dichloro-benzoïque qui est commercial (CAS N°50-84-0).

Dans le cas où Z et Z' représentent tous les deux N et Hal représente un atome de chlore, **P₈**

30 peut aussi être obtenu à partir du composé commercial 5-pyrimidinecarboxylic acid, 2,4-

dichloro-, ethyl ester :

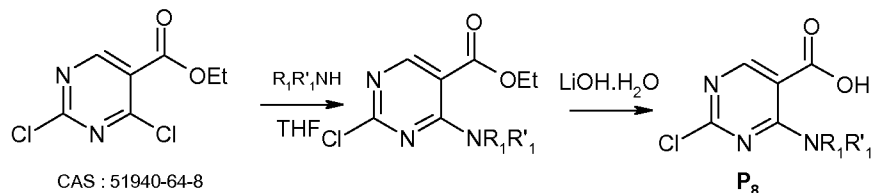
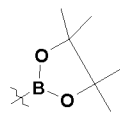


Schéma 5

Le **Schéma 5** utilisant une fonction ester transformée ensuite en fonction acide s'applique aussi au cas où $Z=N$ et $Z'=CH$: voir les conditions dans *Chem.Pharm.Bull.* **2000**, 48(12), 1847-1853 (réactions des tableaux 1 et 2).

P₁ est obtenu à partir de l'acide **P₈** par amidification utilisant l'amine R_2NH_2 ou un sel de cet amine, par exemple le chlorhydrate. L'amidification peut être conduite avantageusement en présence d'un activateur d'acide (aussi appelé « coupling agent ») comme par exemple le benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (ou BOP, CAS N°56602-33-6, voir aussi Castro, B., Dormoy, J.R. *Tetrahedron Letter* **1975**, 16, 1219). La réaction est conduite de préférence en présence d'une base (telle que la triéthylamine) à température ambiante, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane (THF) ou le diméthylformamide (DMF). Voir ex.1.2.

préparation de **P₃**

Les composés **P₃** pour lesquels K et K' forment le groupe suivant :  sont commerciaux ou peuvent être préparés selon la réaction de couplage entre une bromo-aniline fluorée et le bis(pinacolato)diboron qui est décrite sur le schéma 2 en page 150-151 de **WO 2007/064931** : 3-F (4-amino-3-fluorophénylboronic acid pinacol ester, CAS N°819058-34-9, société Boron Molecular Inc, PO Box 12592, Research Triangle Park, NC 27709) ; 2-F (4-amino-2-fluorophénylboronic acid pinacol ester, CAS N°819057-45-9, Boron Molecular, décrit en page 185 de **WO 2007/064931**) ; 2-F, 5-F (CAS N°939807-75-7, composé décrit en page 184 de **WO 2007/064931**) ; 3-F, 5-F (CAS N°939968-08-8, décrit en page 182 de **WO 2007/064931**).

Les composés **P₃** pour lesquels K et K' représentent un atome d'hydrogène peuvent être préparés à partir de la bromo-aniline fluorée par les réactions décrites dans *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 7719-7722.

préparation de P₂

Les composés **P₂** sont obtenus à partir des composés **P₃** et **P₅** en présence d'un agent permettant d'introduire le motif "C=O", selon une réaction telle que décrite précédemment.

5

composés R₂NH₂

Les amines R₂NH₂ sont des produits commerciaux ou déjà décrits dans des documents publiés ; par exemple :

- 1-(2-aminoéthyl)pipéridine : CAS N°27578-60-5, décrit dans *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1950**, 566, 210-44, commercialisé par ACROS ;
- 1-Pipéridinepropanamine : CAS N° 3529-08-6, décrit dans *Bioorganic & Med. Chem.Lett.* **2006**, 16(7), 1938-1940 ;
- 1-pipéridinebutanamine : CAS N°74247-30-6, décrit dans *Bioorganic & Med. Chem.Lett.* **2006**, 16(7), 1938-1940 ;
- 15 • 4-pipéridinol, 1-(2-aminoéthyl)- : CAS N°129999-60-6, décrit dans *J.Med.Chem.* **2005**, 48(21), 6690-6695 ainsi qu'en page 17 de **WO 2005/061453** (ref.ex.10) ;
- 3-pipéridinol, 1-(2-aminoéthyl)- : CAS N°847499-95-0, décrit dans *J.Med.Chem.* **2005**, 48(21), 6690-6695 ainsi qu'en page 16 de **WO 2005/061453** (ref.ex.8) ;
- 2-(4-méthoxy-1-pipéridinyl)éthylamine : CAS N°911300-69-1, décrit dans *J.Med.Chem.* **2007**, 50(20), 4818-4831 ;
- 20 • pyrrolidineéthanamine : CAS N°7154-73-6, décrit dans *Anales de Quimica* **1974**, 70(9-10), 733-737, commercialisé par International Laboratory Ltd, 1067 Sneath Ln, San Bruno, CA94066, USA ;
- 1-pipérazineéthanamine : CAS N°140-31-8, décrit dans **EP 151232** ;
- 25 • azépan-1-yléthylamine : CAS N°51388-00-2, décrit dans *Anales de Quimica* **1974**, 70(9-10), 733-737 ;
- 2-(1,1-dioxothiomorpholin-4-yl)éthylamine : CAS N°89937-52-0, commercialisé par Intern. Lab. Ltd ;
- N-(2-aminoéthyl)thiomorpholine-1-oxide : CAS N°1017791-77-3, commercialisé par Sinova
- 30 Inc. 3 Bethesda Metro Center, Suite 700, Bethesda, MD, 20814, USA.

Une méthode d'obtention des composés pour lesquels R₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle substitué par le groupe -NR_aR_b dans lequel R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés le groupe (C₄-C₆)hétérocycloalkyle comprenant éventuellement dans le

35 cycle le groupe -S(O)_q avec q= 0, 1 ou 2 ou le groupe -NH- ou -N(C₁-C₄)alkyle est décrite sur

le **Schéma 6** qui s'inspire du schéma 3 de *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 365–373 ou du schéma 2 de *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 1378–1381 :

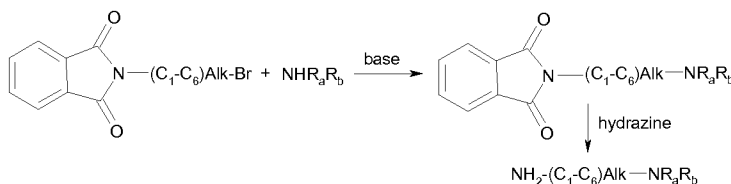


Schéma 6

5

Une autre méthode décrite sur le **Schéma 6'** s'inspire de la figure 2 de *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1938–1940 :

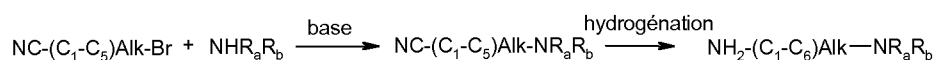
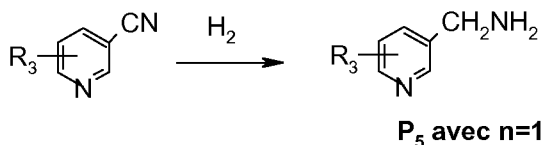


Schéma 6'

10

composés P₅

P₅ peut être soit commercial soit préparé selon les méthodes connues de l'homme de l'art. On peut par exemple utiliser l'hydrogénation du composé cyano pour obtenir **P₅** avec n=1 :



15

Schéma 7

Les conditions d'hydrogénation peuvent être celles décrites dans les ex.19 et 20 de **WO 00/46179** ou dans *Synlett* **2001**, 10, 1623-1625.

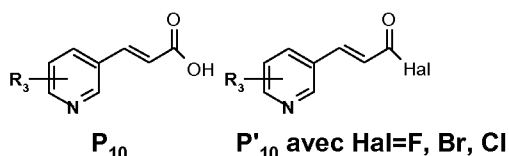
- 20 Les composés 3-picolylamine (CAS N°3731-52-0), 3-(2-aminoéthyl)pyridine (CAS N°20173-24-4), 2-amino-5-aminométhylpyridine (CAS N°156973-09-0), 2-méthyl-5-aminométhylpyridine (CAS N°56622-54-9), 3-méthyl-5-aminométhylpyridine (CAS N°771574-45-9), 2-(BOC-amino)-5-aminométhyl-pyridine (CAS N°187237-37-2), 2,5-diaminopyridine (CAS N°4318-76-7) sont des produits commerciaux. Le 2-amino-5-aminométhylpyridine peut
- 25 aussi être préparé selon **EP 0607804**. Le 5-aminométhyl-2-(diméthylamino)pyridine (CAS N°354824-17-2) est commercial ou peut être préparé selon *J.Agr.Food Chem.* **2008**, 56(1), 204-212. Le 2-amino-3-méthyl-5-aminométhylpyridine (CAS N°187163-76-4) peut être obtenu par hydrogénation catalytique du composé 6-amino-5-méthyl-nicotinonitrile (CAS N°183428-91-3), la fonction amine étant doublement protégée par le BOC. L'hydrogénation catalytique

du 6-méthylamino-3-pyridinecarbonitrile (CAS N°261715-36-0) permet d'accéder au 2-méthylamino-5-aminométhylpyridine.

La préparation du 5-aminométhyl-2-(diméthylamino)pyridine (CAS N°779324-37-7) et du 5-aminométhyl-2-(diméthylamino)pyridine (CAS N°354824-17-2) sous forme de chlorhydrate est également décrite en page 106 de **WO 2007/044449** (ex. 207 et 208).

Préparation des composés de formule (I) pour lesquels L = -CH=CH-

- 10 Ces composés sont obtenus par une réaction d'amidification entre **P₄** et l'acide **P₁₀** ou l'halogénure d'acyle **P'₁₀**, dérivé de **P₁₀**. L'amidification utilisant **P₁₀** peut être réalisée avantageusement en présence d'un activateur d'acide comme par exemple le BOP.

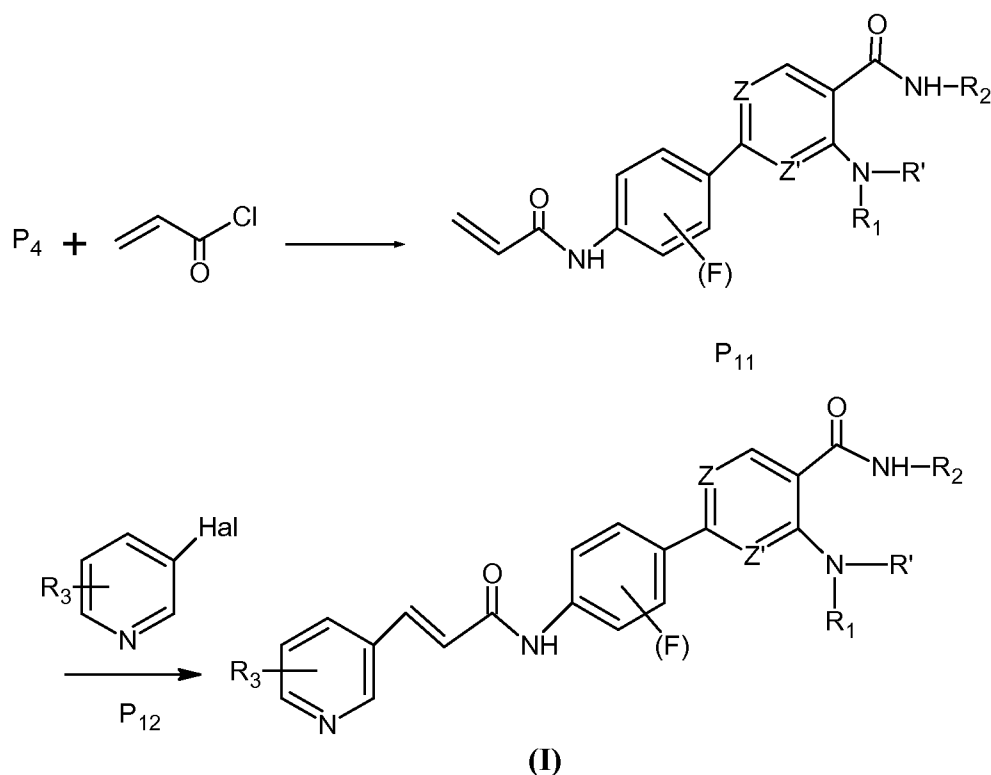


- P₁₀** peut être soit commercial soit préparé selon les méthodes connues de l'homme de l'art.
- 15 Par exemple, l'acide trans-3-(3-pyridyl)acrylique est commercialisé par Sigma-Aldrich. Le (6-aminopyridin-3-yl)acrylic acid (CAS N°234098-57-8 ; composé E : CAS N°167837-43-6) est décrit dans *J.Med.Chem.* **2002**, 45(15), 3246-3256 (voir schéma 4). **P₁₀** peut être préparé à partir d'une bromo aniline et de l'acide acrylique selon l'enseignement de *J.Med.Chem.* **2002**, 45(15), 3246-3256. On peut également utiliser un couplage utilisant une bromo aniline et un
- 20 acrylate d'alkyle, puis saponifier la fonction ester en fonction acide (voir à ce propos, la méthode permettant de préparer le (6-aminopyridin-3-yl)acrylic acid décrite au paragraphe [483] de **US 2008269220** ou [354] de **EP1726580**).

- P₁₀** peut être aussi préparé selon *J.Org.Chem.* **1998**, 63, 8785-8789 à partir de la bêta-formylpyridine correspondante ou bien selon *J.Med.Chem.* **1989**, 32(3), 583-93 à partir de la 2-chloro-5-nitro-pyridine. L'halogénure d'acyle **P'₁₀** est obtenu par une réaction connue de l'homme de l'art à partir de l'acide **P₁₀** et d'un agent acylant tel que par exemple SOCl₂ ou (COCl)₂.

On peut également préparer ces composés selon le schéma 8 suivant :

Schéma 8

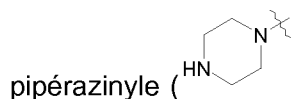


5 Selon le **Schéma 8**, on fait réagir P₄ avec le chlorure d'acryloyle, en présence d'une base telle que par exemple la triéthylamine et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante pour obtenir P₁₁. Le solvant peut être le dichlorométhane (DCM) (voir ex. 4.1).

Puis on fait réagir P₁₁ avec P₁₂ (Hal représente un atome d'halogène), en présence d'un
 10 complexe de palladium tel que par exemple Pd(OAc)₂, de tri-orthotolylphosphine et d'une base telle que par exemple la diisopropyléthylamine. Le solvant peut être par exemple le propionitrile. La température est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

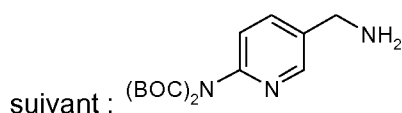
15 Protection de la fonction amine primaire ou secondaire

Il peut être nécessaire d'utiliser à au moins une des étapes un groupe protecteur (PG) afin de protéger une ou plusieurs fonction(s) chimique(s), notamment une fonction amine primaire ou secondaire. Par exemple, lorsque R_a et R_b représentent tous deux un atome d'hydrogène, l'amidification du **Schéma 3** est réalisée en utilisant pour R₂NH₂ le composé ${}^2\text{HN}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}-\text{NH}-\text{PG}$, où PG représente avantageusement le BOC (tert-butoxycarbonyl). De même, lorsque le groupe hétérocycloalkyle formé par R_a et R_b représente le groupe
 20

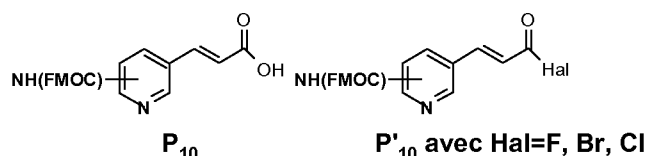


pipérazinyle (HN), on peut en protéger avantageusement la fonction $-\text{NH}-$ en utilisant

le composé R_2NH_2 suivant $^2\text{HN}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}-\text{N}-\text{PG}$, où PG représente avantageusement le BOC. De même, lorsque R_3 représente le groupe $-\text{NH}_2$ ou $-\text{NHR}_c$, on peut protéger avantageusement la fonction amine par un ou deux groupe(s) PG, de préférence le BOC ou le Fmoc (9-fluorénylméthyl carbamate). On peut par exemple utiliser le composé **P**₅



suivant : $(\text{BOC})_2\text{N}$, ou bien les composés **P**₁₀ ou **P'**₁₀ suivants :



La/les fonction(s) chimique(s) est/sont ensuite obtenue(s) par une étape de déprotection (finale ou intermédiaire) dont les conditions dépendent de la nature de la/des fonction(s) protégée(s) et de groupe protecteur utilisé. On pourra se reporter à « Protective groups in Organic Synthesis » de T. Greene, Wiley, 4^{ème} éd., isbn = 978-0-471-69754-1, notamment au chap.7 pour ce qui concerne les groupes protecteurs de la fonction amine. Dans le cas de la protection des fonctions $-\text{NH}_2$ ou $-\text{NH}-$ par le BOC, l'étape de déprotection est conduite en milieu acide à l'aide par exemple de HCl ou de l'acide trifluoroacétique (TFA). On obtient ainsi le cas échéant le sel associé (chlorhydrate ou trifluoroacétate).

Obtention des sels

Les sels sont obtenus lors de l'étape de déprotection décrite ci-dessus ou bien par mise en contact de l'acide et du composé sous sa forme base.

20

Dans les Schémas précédents, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier. L'homme du métier pourra aussi s'inspirer des conditions opératoires données dans les exemples qui sont décrits ci-après.

25

Obtention des N-oxydes

Les N-oxydes des composés comportant une amine ou un atome d'azote sont préparés selon les méthodes connues de l'homme du métier par réaction de l'amine avec des péroxydes

organiques tels que les acides peracétiques, trifluoroperacétiques, performiques, perbenzoïques ou ses dérivés tel l'acide 3-chloroperbenzoïque, à des températures comprises entre 0°C et 90°C, de préférence à des températures inférieures à 50°C.

- Selon un 3^{ème} aspect**, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant un composé tel que défini précédemment en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable. L'excipient est choisi parmi les excipients habituels connus de l'homme du métier selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité. Le mode d'administration peut être par exemple par voie orale ou par intraveineuse.
- 10 **Selon un 4^{ème} aspect**, l'invention a pour objet un médicament qui comprend un composé tel que défini précédemment ainsi que l'utilisation d'un composé tel que défini précédemment, pour la fabrication d'un médicament. Il peut être utile pour traiter un état pathologique, en particulier le cancer. Le médicament (ainsi qu'un composé selon l'invention) peut être administré en association avec un (ou plusieurs) anticancéreux. Ce traitement peut être administré
- 15 simultanément, séparément ou bien séquentiellement. Le traitement sera adapté par le praticien en fonction du malade et de la tumeur à traiter.

- Selon un 5^{ème} aspect**, l'invention concerne également une méthode de traitement des pathologies indiquées précédemment qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose
- 20 efficace d'un composé selon l'invention ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

[Exemples]

- Les exemples suivants illustrent la préparation de certains composés conformes à l'invention.
- 25 Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans les exemples on utilise les abréviations suivantes :

- 30 AcOEt : acétate d'éthyle
MeOH : méthanol
DIPEA : diisopropyléthylamine

- Les composés ont été analysés par couplage HPLC-UV-MS (chromatographie liquide,
- 35 détection d'ultraviolet (UV) et détection de masse). L'appareil utilisé est composé d'une

chaîne chromatographique Agilent équipé d'un détecteur à barrette de diodes Agilent et d'un spectromètre de masse simple quadripôle ZQ Waters ou un spectromètre de masse triple quadripôle Quattro-MicroWaters.

- 5 Les composés ont été analysés par couplage HPLC-UV-MS (chromatographie liquide, détection d'ultraviolet (UV) et détection de masse). L'appareil utilisé est composé d'une chaîne chromatographique équipée d'un détecteur à barrette de diodes (HP1110 Agilent ou UPLC Acquity Waters) et d'un spectromètre de masse quadripolaire (ZQ, QM ou SQD Waters).

10

conditions de spectrométrie de masse

Les spectres de chromatographie phase liquide/spectromètre de masse (LC/MS) ont été enregistrés en mode électrospray (ESI) positif, afin d'observer les ions issus de la protonation de composés analysés (MH^+) ou de la formation d'adduits avec d'autres cations tels que Na^+ ,

- 15 K^+ , etc... Les conditions de HPLC sont choisies parmi l'une des méthodes suivantes :

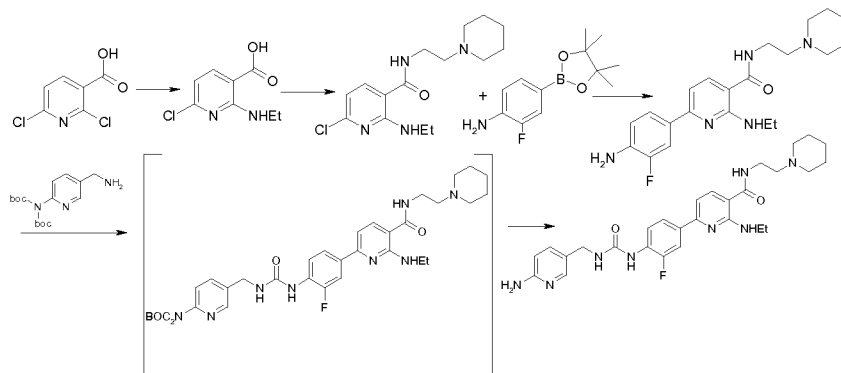
conditions	TFA15	TFA3	TFA6
Colonne	Symmetry C18 (50x2,1 mm ; 3,5 μm)	Acquity BEH C18 (50x2,1 mm ; 1,7 μm)	Acquity BEH C18 (50x2,1 mm ; 1,7 μm)
Eluant A	H ₂ O + TFA 0,005% à environ pH 3,1	H ₂ O + TFA 0,05% à environ pH 3,1 / CH ₃ CN (97/3)	H ₂ O + TFA 0,05% à environ pH 3,1 / CH ₃ CN (97/3)
Eluant B	CH ₃ CN + TFA 0,005%	CH ₃ CN + TFA 0,035%	CH ₃ CN + TFA 0,035%
Gradient A:B	100:0 (0 min) $\Rightarrow$ 10:90 (10 min) $\Rightarrow$ 10:90 (15 min) $\Rightarrow$ 100:0 (16 min) $\Rightarrow$ 100:0 (20 min)	100:0 ou 99:1 (0 min) $\Rightarrow$ 5:95 (2,3 min) $\Rightarrow$ 5:95 (2,9 min) $\Rightarrow$ 100:0 ou 99:1 (3 min) $\Rightarrow$ 100:0 ou 99:1 (3,5 min)	100:0 ou 99:1 (0 min) $\Rightarrow$ 5:95 (4,8 min) $\Rightarrow$ 5:95 (6 min) $\Rightarrow$ 100:0 ou 99:1 (6,1 min) $\Rightarrow$ 100:0 ou 99:1 (6,6 min)
T.colonne	30°C	40°C	40°C
Débit	0,4 ml/min	1 ml/min	1 ml/min
Détection	$\lambda = 220$ nm	$\lambda = 220$ nm	$\lambda = 220$ nm

TFA : acide trifluoroacétique

Conditions de RMN

- Les spectres 1H RMN sont enregistrés sur un spectromètre Bruker Avance 250 / Bruker Avance 400 ou Bruker Avance II 500. Le pic central du DMSL-d6 (2,50 ppm) est utilisé comme référence interne. Les abréviations suivantes sont utilisées : s : singulet ; d : doublet ; dd : doublet dédoublé ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : massif/multiplet ; br.s : signal large.
- 20

Exemple 1 : 6-{4-[3-(6-amino-pyridin-3-ylméthyl)-ureido]-3-fluoro-phényl}-2-éthylamino-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-nicotinamide (composé n°1 préparé selon le Schéma 2)



5 1.1. acide 6-chloro-2-éthylamino-nicotinique

Dans un ballon, mélanger 26,1 g (0,136 M) d'acide 2,6-dichloro-nicotinique et 180 mL de solution aqueuse d'éthylamine à 70%. Agiter à température ambiante (TA) pendant 5 jours. Evaporer sous pression réduite (PR). Reprendre le résidu par 100 mL d'eau. Refroidir par un bain de glace et acidifier à pH 3 avec une solution HCl 5N. Filtrer le précipité, laver avec de l'eau froide et sécher sous vide sur P₂O₅ à 60°C. On obtient 24,93 g (91,4%) de solide blanc. PF=157-159°C.

1.2. 6-chloro-2-éthylamino-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-nicotinamide

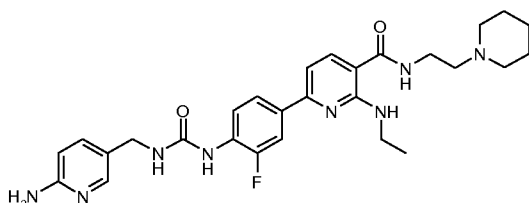
Dans un ballon, dissoudre 5,0 g (24,92 mM) d'acide 6-chloro-2-éthylamino-nicotinique dans 300 mL de THF. Ajouter 10,41 mL (74,77 mM) de triéthylamine, puis 7,08 mL (49,84 mM) de 1-(2-aminoéthyl)pipéridine et ensuite 11,02 g (24,92 mM) de BOP. Agiter à TA durant 15 h. Evaporer le solvant et reprendre le résidu par de l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique avec de l'eau puis une solution saturée en NaCl. Sécher sur Na₂SO₄, filtrer et évaporer. Le résidu est purifié par flash chromatographie (gradient DCM-MeOH 1 à 10%). On obtient 7,5 g (rdt : 96,8%) LCMS : M+ 310, tr (temps de rétention)=1,01 min.

1.3. 6-(4-amino-3-fluoro-phényl)-2-éthylamino-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-nicotinamide

Dans un tricol d'1 litre, introduire 5 g (16,1 mmol) de 6-chloro-2-éthylamino-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-nicotinamide. Ajouter le 4-amino-3-fluorophénylboronic acid pinacol ester (1,1 éq, 4,2 g), 300 mL de 1,2-diméthoxyéthane, 60 mL d'éthanol et 120 mL d'une solution de NaHCO₃ saturée. Faire buller de l'argon 15 min, puis ajouter le palladium tétrakis Pd(PPh)₄ (0,1 éq, 1,86 g). Chauffer à reflux (~100°C) pendant 16 h. Concentrer, reprendre dans du DCM, laver avec H₂O 2 fois, H₂O/NaCl, sécher sur sulfate de sodium et concentrer. Chromatographie flash sur colonne de silice 400 g, gradient DCM/méthanol 99/1 jusqu'à 90/10. On obtient 4,8

g (rdt=78%) de 6-(4-amino-3-fluoro-phényl)-2-éthylamino-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-nicotinamide. LCMS(TFA3) : MH+ 386, tr=0,90 min.

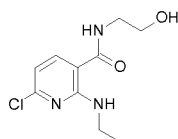
1.4. 6-{4-[3-(6-amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-3-fluoro-phényl}-2-éthylamino-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-nicotinamide



Dans 1 ballon de 1 litre, dissoudre 3,5 g (9,1 mmol) de 6-(4-amino-3-fluoro-phényl)-2-éthylamino-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-nicotinamide dans 300 ml de THF anhydre. Ajouter la DMAP (1,2 éq, 1,33 g) ainsi que le N,N'-disuccinimidyl carbonate ([74124-79-1], 1,2 éq, 2,8 g). Agiter à TA pendant 5 h. Ajouter alors la triéthylamine (3 éq, 3,8 ml) et la 2-(di-boc-amino)-5-(aminométhyl)pyridine (1,2 éq, 3,53 g) et agiter à TA une nuit. Concentrer. Reprendre avec du DCM, laver avec H₂O 2 fois, H₂O/NaCl, sécher et concentrer. Chromatographie Flash sur silice, gradient DCM/MeOH 95/5 jusqu'à 79/20 + 1% NH₄OH 20%. Après concentration, reprendre la fraction ainsi obtenue dans 200 ml de DCM, puis ajouter à froid 35 mL (50 éq) de TFA. Agitation à TA jusqu'à disparition du produit « di-boc-amino ». Concentrer, puis reprendre le résidu avec une solution de Na₂CO₃ 10%. Extraire la phase organique avec DCM, concentrer. Cristallisation à chaud dans l'acétate d'éthyle. Filtrer, rincer avec AcOEt, sécher à l'étuve. On obtient 3 g (rdt=63%) de 6-{4-[3-(6-amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-3-fluoro-phényl}-2-éthylamino-N-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-nicotinamide. LCMS(TFA3) : MH+ 535, tr=0,79 min ; ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 (t, 3 H), 1,29 – 1,68 (m, 6 H), 2,26 – 2,47 (m, 6 H), 3,28 – 3,42 (m, 2 H), 3,43 – 3,62 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,79 – 8,07 (m, 4 H), 8,28 (t, 1 H), 8,33 – 8,46 (m, 2 H), 8,49 (s, 1 H). PF (point de fusion) = 175-177°C.

25 Exemple 2 : 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylméthyl)-uréido]-3-fluoro-phényl}-2-éthylamino-N-(2-hydroxy-éthyl)-nicotinamide (composé n°8 préparé selon le Schéma 1)

2.1. 6-chloro-2-(éthylamino)-N-(2-hydroxyéthyl)nicotinamide

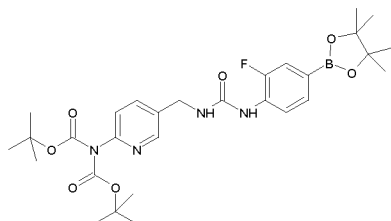


Dissoudre 0,5 g (2,49 mM) d'acide 6-chloro-2-(éthylamino)nicotinique dans 30 mL de THF. Ajouter 1,04 mL (0,76 mM) de triéthylamine, 0,304 g (4,98 mM) de 2-hydroxyéthylamine et

1,10 g (2,49 mM) de BOP. Agiter 70 h à TA. Evaporer le solvant et reprendre le résidu par de l'acétate d'éthyle ; laver avec de l'eau puis une solution saturée en NaCl. Sécher sur Na₂SO₄, filtrer et évaporer. Purifier par chromatoflash (DCM/MeOH 1-5%). On obtient 600 mg (rdt=99%) LCMS(TFA3) : MH+ 244, tr=1,03 min.

5

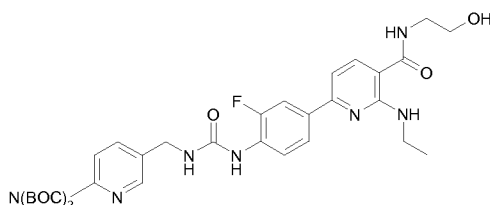
2.2. di-*tert*-butyl {5-[(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]carbamoyl}amino)méthyl]pyridin-2-yl}imidodicarbonate



Dissoudre 5,0 g (21,09 mM) de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline et 3,09 g (25,31 mM) de DMAP (4-diméthylaminopyridine) dans 500 mL de THF. Ajouter 6,48 g (23,31 mM) de DSC et agiter à TA 18 h. Ajouter 8,81 mL (63,27 mM) de triéthylamine et 8,18 g (23,31 mM) de di-*tert*-butyl [5-(aminométhyl)pyridin-2-yl]imidodicarbonate. Agiter à TA 5 h. Evaporer le solvant et reprendre le résidu par DCM. Laver la phase organique avec de l'eau puis une solution saturée en NaCl. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer.

Purifier par chromatoflash. On obtient 12 g de produit constitué par un mélange 50/50 d'ester pinacolique et d'acide boronique. LCMS(LS) MH+ 587 tr=6,17 min et MH+ 505, tr=4,97 min.

2.3. di-*tert*-butyl [5-[(4-{6-(ethylamino)-5-[(2-hydroxyethyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-2-fluorophenyl)carbamoyl]amino)méthyl]pyridin-2-yl}imidodicarbonate

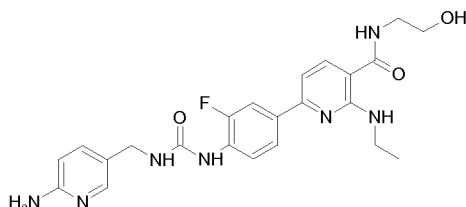


20

Dans un tricol, placer 0,3 g (1,23 mM) de composé obtenu à l'étape 2.1, 0,794 g (1,35 mM) de composé obtenu étape 2.2, 15 mL de solution saturée de NaHCO₃, 38 mL de DME et 7 mL d'éthanol. Dégazer avec de l'argon puis ajouter 0,142 g (0,12 mM) de Pd(PPh₃)₄. Chauffer à reflux 6 h. Evaporer les solvants et reprendre le résidu par DCM. Laver avec de l'eau puis une solution saturée NaCl. Sécher sur Na₂SO₄, filtrer et évaporer. Purifier par chromatoflash (DCM/MeOH 0-15%). On obtient 600 mg (rdt=73%) LCMS(TFA3) : MH+ 668, tr=1,44 min.

25

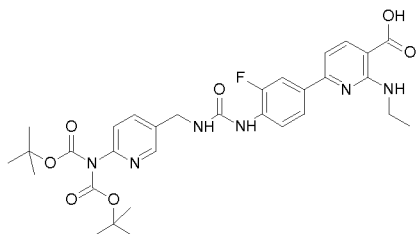
2.4. 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-hydroxy-ethyl)-nicotinamide



- 5 Dissoudre 0,6 g (0,9 mM) du composé obtenu à l'étape 2.3 dans 20 mL de DCM. Refroidir par un bain de glace et ajouter 2,08 mL (27 mM) de TFA. Agiter 18 h à TA. Evaporer les solvants et reprendre le résidu par une solution Na₂CO₃. Filtrer, rincer avec de l'eau et sécher à l'étuve sur P₂O₅. On obtient 200 mg (rdt= 47,6%) LCMS(TFA3) : MH⁺ 468, tr=0,72 min ; ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 (t, 3 H), 3,31 (s, 2 H), 3,43 – 3,62 (m, 4 H), 4,13 (d, 2 H), 4,71 (t, 1 H), 5,83 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,78 – 7,98 (m, 3 H), 8,01 (d, 1 H), 8,28 (t, 1 H), 8,34 – 8,47 (m, 2 H), 8,49 (d, 1 H).

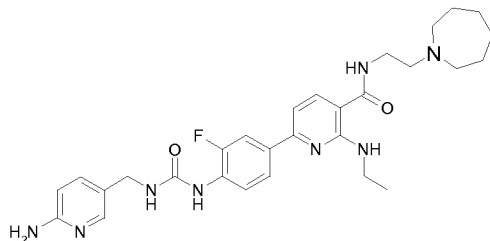
Exemple 3 : 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-(2-azepan-1-yl-ethyl)-2-ethylamino-nicotinamide (composé n°15 préparé selon le Schéma 3)

- 15 **3.1. 6-{4-[(6-bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pyridin-3-yl)methyl]carbamoyl]amino}-3-fluorophenyl)-2-(ethylamino)nicotinic acid**



- Dans un tricol, placer 1,2 g (5,98 mM) d'acide 6-chloro-2-(éthylamino)nicotinique, 3,86 g (6,58 mM) de di-tert-butyl {5-[(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]carbamoyl]amino)méthyl]pyridin-2-yl}imidodicarbonate, 80 mL de DME, 15 mL d'éthanol et 40 mL de solution saturée NaHCO₃. Dégazer avec de l'argon puis chauffer à reflux 18 h. Evaporer les solvants et reprendre le résidu par de l'eau. Filtrer, rincer avec de l'eau et sécher à l'étuve sur P₂O₅. Purifier par chromatoflash DCM/MeOH 1-20%. On obtient 1,8 g de mélange de composé mono et di-Boc. LCMS(LS) MH⁺ 525 tr=4,60 min et MH⁺ 625 tr=5,59 min.

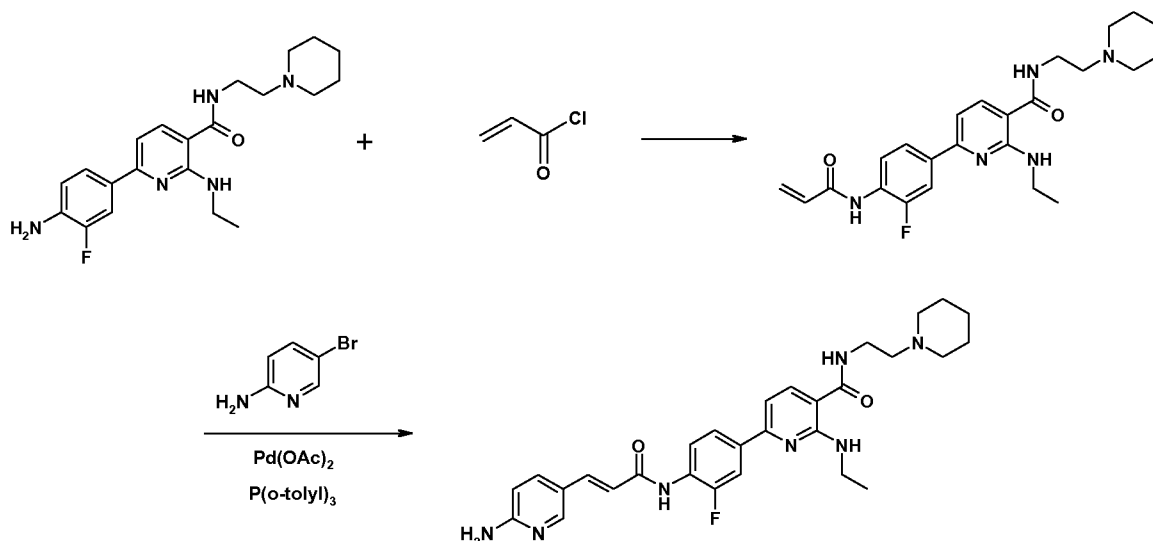
3.2. 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-(2-azepan-1-yl-ethyl)-2-ethylamino-nicotinamide



- 5 Dissoudre 0,2 g (0,32 mM) de composé obtenu à l'étape 3.1 dans 30 mL de THF. Ajouter 0,115 g (0,64 mM) de chlorhydrate de 2-azépan-1-yléthanamine, 0,18 mL (0,13 mM) de triéthylamine et 0,142 g (0,32 mM) de BOP. Agiter 18 h à TA. Evaporer, reprendre le résidu par DCM, laver avec de l'eau puis une solution saturée NaCl. Sécher sur Na₂SO₄, filtrer et évaporer. Purifier par chromatoflash DCM/MeOH 0-10%. On obtient 0,250 g de mélange de
- 10 mono et diBoc. Dissoudre ce produit dans 15 mL DCM, refroidir par un bain de glace et ajouter 0,5 mL de TFA. Agiter 18 h à TA. Evaporer et reprendre le résidu par une solution Na₂CO₃. Filtrer le précipité, laver à l'eau et sécher à l'étuve sur P₂O₅. On obtient 0,13 g (rdt=74%) LCMS (TFA3) MH⁺ 549, tr=0,85 min ; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 (t, 3 H), 1,56 (m, 8 H), 2,67 (m, 6 H), 3,32 (m, 2 H), 3,45 – 3,63 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,84
- 15 (s, 2 H), 6,43 (d, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,83-8,00 (m, 4 H), 8,27 (t, 1 H), 8,35 (t, 1 H), 8,41 (t, 1 H), 8,49 (s, 1 H).

Exemple 4 : 6-{4-[(E)-3-(6-amino-pyridin-3-yl)-acryloylamino]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (composé n° 43 préparé selon le

20 Schéma 8)



4.1. 6-(4-Acryloylamino-3-fluoro-phenyl)-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide

Dissoudre 0,385g (1mM) de composé obtenu à l'étape 1.3 dans 20mL de DCM ; ajouter 0,28mL (2mM) de triéthylamine et 0,111g (1,1mM) de DMAP puis 0,2mL (2,2mM) de chlorure d'acryloyle. Agiter à température ambiante 18H. Evaporer les solvants et reprendre le résidu par du DCM. Laver avec une solution Na₂CO₃ puis une solution saturée en NaCl. Sècher sur sulfate de sodium, filtrer puis évaporer le filtrat. Le résidu est purifié par chromatoflash (DCM - DCM/CH₃OH/NH₄OH 20% 95/5/0.2). On obtient 0,195g (44,4%).

LCMS (TFA3) MH⁺ 440, tr = 2,44 min.

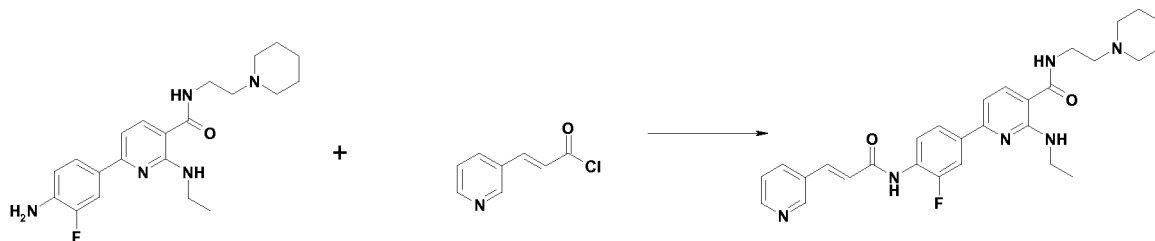
10

4.2 6-{4-[(E)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-acryloylamino]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide

Dissoudre 0.187g (0.43mM) de composé obtenu à l'étape 4.1 dans 15mL de propionitrile ; ajouter 0,074g (0,43mM) de 2-amino-5-bromo pyridine et 0,11mL (0,64mM) de DIPEA.

15 Dégazer avec de l'argon pendant 30 minutes puis ajouter 0,01g (0,04mM) de Pd(OAc)₂ et 0,022g (0,07mM) de tri-orthotolyl phosphine. Porter à reflux 3H. Après retour à température ambiante diluer avec du DCM et filtrer sur Whatman. Evaporer le filtrat et purifier le résidu par chromatoflash DCM - DCM/CH₃OH/NH₄OH 20% 85/15/0.2. On obtient 0,120g (53%).

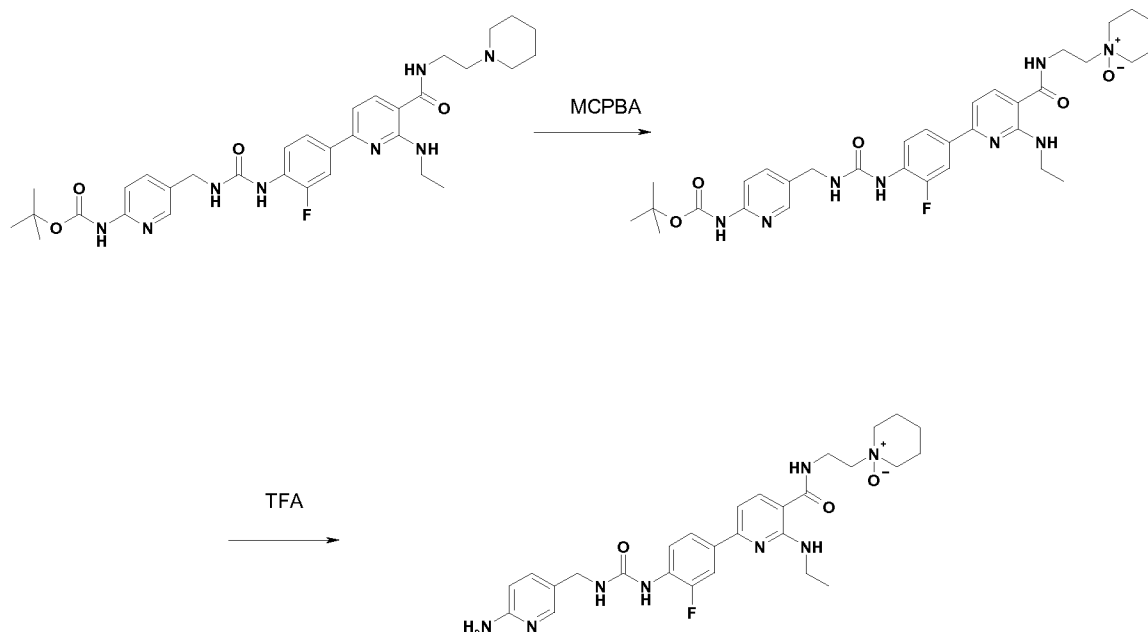
20 Exemple 5 : 2-Ethylamino-6-[3-fluoro-4-((E)-3-pyridin-3-yl-acryloylamino)-phenyl]-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (composé n° 44)



Dissoudre 0,25g (0,65mM) de composé obtenu à l'étape 1.3 dans 20mL de DCM et ajouter 0,27mL (1,95mM) de triéthylamine. Refroidir le milieu réactionnel par un bain de glace et

25 ajouter goutte à goutte 0,163g (0,97mM) de (E)-3-Pyridin-3-yl-acryloyl chloride. Agiter à température ambiante 18H. Laver la solution organique avec une solution NaOH 10%, sècher sur Na₂SO₄, filtrer et évaporer le filtrat. Purifier le résidu par chromatoflash SiO₂ C18 CH₃OH/H₂O 50/50 – 90/10. On obtient 0,035g (10,4%).

Exemple 6 : 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(1-oxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-nicotinamide (composé n° 45)



5

6.1 5-[3-(4-{6-Ethylamino-5-[2-(1-oxy-piperidin-1-yl)-ethylcarbamoyl]-pyridin-2-yl}-2-fluoro-phenyl)-ureidomethyl]-pyridin-2-yl}-carbamic acid tert-butyl ester

Mettre 0,35g (0,55mM) de [5-(3-{4-[6-ethylamino-5-(2-piperidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-pyridin-2-yl]-2-fluoro-phenyl}-ureidomethyl)-pyridin-2-yl]-carbamic acid tert-butyl ester en suspension dans 35mL DCM et 10mL de CHCl_3 . Refroidir par un bain de glace et ajouter 0,105g (0,61mM) d'acide meta chloro perbenzoïque. Agiter 0,5H à froid puis 2H à température ambiante. Laver la phase organique avec une solution NaHCO_3 puis H_2O puis une solution saturée NaCl . Sècher sur Na_2SO_4 , filtrer et évaporer. Le résidu est purifié par chromatoflash sur Al_2O_3 neutre DCM/ CH_3OH – 98/2 à 92/8.

15 On obtient 0,340g (94,7%).

LCMS (TFA3) MH^+ 651, t_r = 2,07 min.

6.2 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(1-oxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-nicotinamide

20 Dissoudre 0,328g (0,5mM) de composé obtenu à l'étape 6.1 dans 20mL de CH_2Cl_2 . Refroidir par un bain de glace et ajouter 0,85mL (11,1mM) de TFA. Agiter à température ambiante 44H. Evaporer et reprendre le résidu par une solution Na_2CO_3 10% et extraire DCM. Sècher sur Na_2SO_4 , filtrer et évaporer. Le résidu est purifié par chromatoflash sur

Al₂O₃ neutre DCM/CH₃OH – 95/5 à 88/12. On obtient 0,213g (76,9%).

¹H RMN des composés du tableau 1

Les déplacements δ chimiques sont donnés en ppm.

5 **composé n°2 :** (400 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,35 – 1,81 (m, 6 H), 2,54 – 3,16 (m, 6 H), 3,45 -3,57 (m, 4 H), 4,13 (d, 2 H), 5,88 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 7,02 – 7,14 (m, 2 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,85 – 7,92 (m, 2 H), 7,98 (d, 1 H), 8,16 (dd, 1 H), 8,35 (t, 1 H), 8,61 (br. s., 1 H), 8,75 (s, 1 H).

10 **composé n°3 :** (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,32 – 1,60 (m, 6 H), 2,40 – 2,65 (m, 6 H), 3,29 -3,46 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,84 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,88(d, 1 H), 8,00 – 8,19 (m, 2 H), 8,25 – 8,39 (m, 1 H), 8,50 – 8,63 (m, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 8,75 (t, 1 H).

15 **composé n°4 :** (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,32 – 1,60 (m, 6 H), 2,40 – 2,65 (m, 6 H), 3,29 -3,46 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,84 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,88(d, 1 H), 8,00 – 8,19 (m, 2 H), 8,25 – 8,39 (m, 1 H), 8,50 – 8,63 (m, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 8,75 (t, 1 H).

20 **composé n°5 :** (250 MHz) 1,28 – 1,65 (m, 6 H), 2,32 – 2,47 (m, 6 H), 3,35 – 3,52 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,84 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 7,02 (t, 2 H), 7,26 – 7,52 (m, 4 H), 7,75 (d, 2 H), 7,82 – 8,04(m, 3 H), 8,16 (d, 1 H), 8,34 (t, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,69 (t, 1 H), 11,06 (s, 1 H).

composé n°6 : (250 MHz) 0,97 (d, 6 H), 1,21 (t, 3 H), 1,57 (br. s., 1 H), 2,58 – 2,87 (m, 3H), 3,23 – 3,34 (m, 2 H), 3,43 – 3,61 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,84 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,99 (t, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,80 – 8,10 (m, 4 H), 8,28 (t, 1 H), 8,34 – 8,48 (m, 2 H), 8,51 (d, 1 H).

25 **composé n°7 :** (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 2,66 (t, 2 H), 2,89 – 3,17 (m, 8 H), 3,31 – 3,42 (m, 2H), 3,45 – 3,61 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,84 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,98 (t, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,83 – 8,03 (m, 4 H), 8,28 (t, 1 H), 8,34 – 8,46 (m, 2 H), 8,50 (d, 1 H).

30 **composé n°9 :** (250 MHz) 0,49 – 0,60 (m, 2 H), 0,77 – 0,94 (m, 2 H), 1,29 – 1,57 (m, 6 H), 2,28 – 2,48 (m, 6 H), 2,99 – 3,11 (m, 1 H), 3,31 – 3,42 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 8,05 – 8,23 (m, 2 H), 8,28 – 8,38 (m, 1 H), 8,50 – 8,64 (m, 2H), 8,69 (s, 1 H), 8,77 (d, 1 H).

35 **composé n°10 :** (250 MHz) 1,27 – 1,70 (m, 6 H), 2,49 – 2,87 (m, 6 H), 3,40 – 3,58 (m, 2 H), 4,14 (d, 2 H), 5,84 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 7,07 (t, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,40 – 7,50 (m, 2 H), 7,77 (d, 2 H), 7,88 (d, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 8,38 (t, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 8,81 – 9,04 (m, 2H), 11,15 (s, 1 H).

composé n°11 : (250 MHz) 1,20 (t, 3 H), 1,29 – 1,66 (m, 6 H), 2,11 – 2,47 (m, 6 H), 3,25 – 3,40 (m, 2 H), 3,42 – 3,62 (m, 2 H), 4,11 (d, 2 H), 5,76 (s, 2 H), 6,43 (d, 1 H), 6,61 (br. s., 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,77 – 8,05 (m, 3 H), 8,28 – 8,48 (m, 2 H), 8,91 (s, 1 H).

5

composé n°12 : (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,57 – 1,86 (m, 4 H), 2,43 – 2,52 (m, 4 H), 2,57 (t, 2H), 3,29 – 3,43 (m, 2 H), 3,43 – 3,60 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,99 (t, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,80 – 8,04 (m, 4 H), 8,28 (t, 1 H), 8,35 – 8,48 (m, 2 H), 8,51 (br. s., 1 H).

10

composé n°13 : (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 2,75 (d, 3 H), 3,43 – 3,66 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,98 (t, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,82 – 8,04 (m, 4 H), 8,28 (t, 1 H), 8,35 – 8,62 (m, 3 H).

15 **composé n°14 :** (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,35 – 3,62 (m, 6 H), 4,13 (d, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,82 – 8,07 (m, 4 H), 8,28 (t, 1 H), 8,50 (br. s., 3 H).

20 **composé n°16 :** (400 MHz) 1,22 (t, 3 H), 2,56 (t, 2 H), 2,66 – 2,75 (m, 4 H), 2,82 – 3,04 (m, 4H), 3,34 – 3,41 (m, 2 H), 3,45 – 3,60 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,87 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,99 (t, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,82 – 7,99 (m, 4 H), 8,27 (t, 1 H), 8,34 – 8,47 (m, 2 H), 8,50 (d, 1 H).

25 **composé n°17 :** (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,29 – 1,62 (m, 6 H), 2,04 (s, 3 H), 2,29 – 2,47 (m, 6H), 3,30 – 3,41 (m, 2 H), 3,44 – 3,60 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 6,96 (t, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,82 – 8,06 (m, 3 H), 8,28 (t, 1 H), 8,33 – 8,46 (m, 2 H), 8,48 (d, 1 H).

30 **composé n°18 :** (250 MHz) 0,32 – 0,57 (m, 1 H), 0,78 (d, 6 H), 1,18 (t, 3 H), 1,35 – 1,70 (m, 5 H), 2,39 (t, 2 H), 2,79 (d, 2 H), 3,22 – 3,38 (m, 2 H), 3,41 – 3,56 (m, 2 H), 4,09 (d, 2 H), 5,78 (s, 2 H), 6,39 (d, 1 H), 6,92 (t, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,74 – 7,98 (m, 4 H), 8,23 (t, 1 H), 8,28 – 8,42 (m, 2 H), 8,44 (d, 1 H).

35 **composé n°19 :** (250 MHz) 1,11 (d, 6 H), 1,02 – 1,32 (m, 3 H), 1,21 (t, 3 H), 1,39 – 1,73 (m, 3 H), 2,37 – 2,51 (m, 2 H), 2,59 – 2,78 (m, 2 H), 3,11 – 3,29 (m, 2 H), 3,42 – 3,59 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,83 – 8,01 (m, 4 H), 8,28 (t, 1 H), 8,35 – 8,59 (m, 3 H).

composé n°20 : (250 MHz) 0,94 – 1,13 (m, 4 H), 1,22 (t, 3 H), 1,30 – 1,68 (m, 6 H), 2,41 – 2,65

(m, 6 H), 3,31 – 3,68 (m, 4 H), 5,70 (s, 2 H), 6,43 (d, 1 H), 6,67 (br. s., 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,73 – 8,07 (m, 4 H), 8,19 – 8,34 (m, 1 H), 8,42 (br. s., 2 H), 8,54 (s, 1 H).

composé n°21 : (250 MHz) 1,13 (t, 3 H), 1,27 – 1,69 (m, 6 H), 2,16 – 2,47 (m, 6 H), 3,32 -3,43 (m, 4 H), 4,11 (d, 2 H), 5,81 (s, 2 H), 6,43 (d, 1 H), 6,61 – 6,82 (m, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,35 (d, 1H), 7,87 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 8,27 (br. s., 1 H), 8,41 (br. s., 1 H), 9,03 (s, 1 H).

composé n°22 : (250 MHz) 1,19 (t, 3 H), 1,30 – 1,64 (m, 6 H), 2,31 – 2,50 (m, 6 H), 3,32 -3,42 (m, 2 H), 3,41 – 3,58 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,84 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,89 – 7,06 (m, 2 H), 7,35(dd, 1 H), 7,70 – 7,83 (m, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 8,09 (t, 1 H), 8,35 (t, 1 H), 8,43 (t, 1 H), 8,67(d, 1 H).

composé n°23: (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,33 – 1,68 (m, 6 H), 2,52 – 2,92 (m, 6 H), 3,15 -3,27 (m, 2 H), 3,34 – 3,50 (m, 2 H), 4,12 (d, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,80 – 6,90 (m, 2 H), 6,94(t, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,52 – 7,66 (m, 2 H), 7,78 – 7,93 (m, 2 H), 8,13 – 8,37 (m, 2 H), 8,43 (d, 1 H).

composé n°24: (250 MHz) 0,39 – 0,51 (m, 2 H), 0,51 – 0,59 (m, 2 H), 0,59 – 0,75 (m, 2 H), 0,75 – 0,90 (m, 2 H), 2,68 – 2,86 (m, 1 H), 2,86 – 3,09 (m, 1 H), 4,13 (d, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,98 (t, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,83 – 8,13 (m, 4 H), 8,29 (t, 1 H), 8,38 – 8,65 (m, 3 H).

composé n°25: (250 MHz) 0,35 – 0,55 (m, 2 H), 0,69 – 0,84 (m, 2 H), 1,41 – 2,01 (m, 8 H), 2,85 – 3,05 (m, 1 H), 4,13 (d, 2 H), 4,13 – 4,26 (m, 1 H), 5,83 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,98 (t, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,84 – 8,08 (m, 4 H), 8,22 – 8,37 (m, 2 H), 8,44 – 8,57 (m, 2 H)

composé n°26: (250 MHz) 0,37 – 0,55 (m, 2 H), 0,71 – 0,83 (m, 2 H), 0,89 (t, 3 H), 1,18 -1,41 (m, 2 H), 1,41 – 1,63 (m, 2 H), 2,84 – 3,05 (m, 1 H), 3,21 (q, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,86 (s, 2 H), 6,45 (d, 1 H), 6,98 (t, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,83 – 8,09 (m, 4 H), 8,29 (t, 1 H), 8,39 – 8,68 (m, 3H)

composé n°27: (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,29 – 1,58 (m, 6 H), 2,28 – 2,47 (m, 6 H), 3,30 -3,41 (m, 2 H), 3,43 – 3,62 (m, 2 H), 4,37 (d, 2 H), 7,16 (d, 1 H), 7,23 (t, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,69 – 7,79 (m, 1 H), 7,82 – 8,03 (m, 3 H), 8,26 (t, 1 H), 8,31 – 8,46 (m, 2 H), 8,49 (dd, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,64 (d, 1H).

composé n°28 : (250 MHz) 1,22 (t, 3), 1,23 – 1,6 (m, 6), 2,30 – 2,50 (m, 6), 2,75 (d, 3), 3,34 (m, 2), 3,52 (qui, 2), 4,13 (d, 2), 6,39 (q, 1), 6,43 (d, 1), 6,98 (t, 1), 7,16 (d, 1), 7,37 (dd,1), 7,80 – 8,02

(m, 4), 8,28 (t, 1), 8,37 (t, 1), 8,41 (t, 1), 8,49 (d, 1).

composé n°29 : (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,29 – 1,60 (m, 6 H), 2,31 – 2,47 (m, 6 H), 3,00 (s, 6H),
3,26 – 3,42 (m, 2 H), 3,45 – 3,60 (m, 2 H), 4,18 (d, 2 H), 6,64 (d, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H),
5 7,49 (dd, 1 H), 7,81 – 8,01 (m, 3 H), 8,06 (d, 1 H), 8,28 (t, 1 H), 8,33 – 8,46 (m, 2 H), 8,51 (d, 1 H)

composé n°30 : (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,30 – 1,63 (m, 6 H), 2,29 – 2,47 (m, 6 H), 3,29 -3,40
(m, 2 H), 3,44 – 3,63 (m, 2 H), 4,22 (d, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 7,03 – 7,22 (m, 2 H),
7,71(s, 1 H), 7,79 – 8,02 (m, 4 H), 8,28 (t, 1 H), 8,33 – 8,51 (m, 2 H), 8,58 (s, 1 H)

10

composé n°31 : (500 MHz) 1,23 (t, 3 H), 1,34 – 1,43 (m, 2 H), 1,45 – 1,57 (m, 4 H), 2,31 -2,49
(m, 6 H), 3,31 – 3,39 (m, 2 H), 3,46 – 3,59 (m, 2 H), 4,43 (d, 2 H), 7,17 (d, 1 H), 7,27 (t, 1 H), 7,62
-7,76 (m, 1 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,91 – 8,02 (m, 2 H), 8,24 (t, 1 H), 8,38 (t, 1 H), 8,42 (t, 1 H), 8,46
(s, 1H), 8,49 (d, 1 H), 8,69 (d, 1 H)

15

composé n°32 : (400 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,33 – 1,61 (m, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 2,51 (s, 6 H), 3,34 –
3,43 (m, 2 H), 3,46 – 3,60 (m, 2 H), 4,34 (d, 2 H), 7,16 (d, 1 H), 7,21 (t, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,87(d,
1 H), 7,90 – 8,05 (m, 2 H), 8,21 – 8,29 (m, 1 H), 8,29 – 8,37 (m, 2 H), 8,37 – 8,49 (m, 2 H), 8,62
(d, 1H)

20

composé n°33 (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,31 – 1,59 (m, 6 H), 2,22 – 2,47 (m, 6 H), 3,29 -3,41 (m,
2 H), 3,53 (m, 2 H), 5,67 (s, 2 H), 6,45 (d, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 7,80 – 8,05 (m, 4H),
8,27 (t, 1 H), 8,41 (d, 2 H), 8,70 (br. s., 2 H).

25 **composé n°34 :** (400 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,40 (d, 2 H), 1,53 (quin, 4 H), 2,41 – 2,60 (m, 6H), 2,45
(s, 3 H), 3,34 – 3,42 (m, 2 H), 3,47 – 3,57 (m, 2 H), 4,32 (d, 2 H), 7,11 – 7,21 (m, 2 H), 7,23 (d,
1H), 7,61 (dd, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,90 – 8,03 (m, 2 H), 8,25 (t, 1 H), 8,41 (s, 3 H), 8,60 (d, 1 H)

composé n°35 : (400 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,32 – 1,45 (m, 2 H), 1,64 – 1,78 (m, 2 H), 2,06 (t, 2H),
30 2,43 (t, 2 H), 2,64 – 2,77 (m, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 3,37 – 3,48 (m, 1 H), 3,48 – 3,57 (m, 2 H), 4,13
(d, 2H), 4,52 (d, 1 H), 5,83 (s, 2 H), 6,43 (d, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,86
(d, 2 H), 7,89 – 7,99 (m, 2 H), 8,27 (t, 1 H), 8,33 – 8,45 (m, 2 H), 8,49 (d, 1 H)

composé n°36 : (250 MHz) 0,94 – 1,15 (m, 1 H), 1,22 (t, 3 H), 1,30 – 1,52 (m, 1 H), 1,52 -1,69
35 (m, 1 H), 1,69 – 1,97 (m, 3 H), 2,44 (t, 2 H), 2,62 – 2,77 (m, 1 H), 2,85 (dd, 1 H), 3,28 – 3,39 (m,
2H), 3,39 – 3,62 (m, 3 H), 4,13 (d, 2 H), 4,56 (d, 1 H), 5,83 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,99 (t, 1 H),
7,16 (d, 1H), 7,35 (dd, 1 H), 7,82 – 8,03 (m, 4 H), 8,28 (t, 1 H), 8,33 – 8,46 (m, 2 H), 8,51 (d, 1 H)

composé n°37 : (400 MHz) 0,99 (d, 12), 1,22 (t, 3), 2,51 (m, 2), 2,99 (m, 2), 3,19 (q, 2), 3,53 (qui, 2), 4,13 (d, 2), 5,83 (s, 2), 6,43 (d, 1), 6,97 (t, 1), 7,15 (d, 1), 7,34 (dd, 1), 7,80 – 8,00 (massif, 4) ; 8,27 (t, 1), 8,37 (t, 1), 8,42 – 8,54 (massif, 2)

5

composé n°38 : (400 MHz) 1,22 (t, 3), 1,40 (m, 2), 1,82 (m, 2), 2,12 (t, 2), 2,44 (t, 2), 2,72 (m, 2), 3,15 (sep, 1), 3,22 (s, 3), 3,32 (m, 2), 3,52 (qui, 2), 4,15 (d, 2), 5,84 (s, 2), 6,43 (d, 1), 6,97 (t, 1), 7,15 (d, 1), 7,34 (dd, 1), 7,80 – 8,00 (m, 4), 8,27 (t, 1), 8,37 (t, 1), 8,40 (t, 1), 8,49 (d, 1).

10 **composé n°39 :** (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 1,30 – 1,57 (m, 6 H), 1,66 (t, 2 H), 2,18 – 2,41 (m, 6H), 3,16 – 3,29 (m, 2 H), 3,40 – 3,60 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,81 – 8,03 (m, 4 H), 8,28 (t, 1 H), 8,36 – 8,58 (m, 3 H).

composé n°40 : (400 MHz) 1,22 (t, 3), 1,30 – 1,59 (m, 10), 2,23 (t, 2), 2,28 (sl, 4), 3,23 (q, 2) ;
15 3,52 (qui, 2), 4,13 (d, 2), 5,83 (s, 2), 6,43 (d, 1), 6,99 (t, 1), 7,14 (d, 1), 7,34 (dd, 1), 7,82 – 8,00 (m, 4), 8,26 (t, 1), 8,43 (m, 2), 8,51 (sl, 1).

composé n°41 : (400 MHz) 1,22 (t, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,18 – 2,49 (m, 10 H), 3,31 – 3,39 (m, 2 H), 3,44 – 3,58 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 6,43 (d, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,81 – 7,89 (m, 2 H), 7,89 – 7,98 (m, 2 H), 8,27 (t, 1 H), 8,32 – 8,45 (m, 2 H), 8,49 (d, 1 H)
20

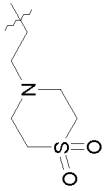
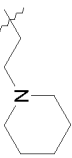
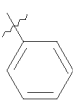
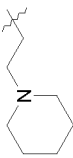
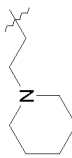
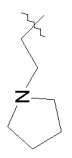
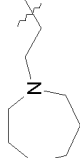
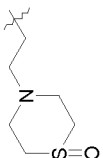
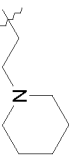
composé n°42 : (250 MHz) 1,22 (t, 3 H), 2,02 (br. s., 1 H), 2,27 – 2,38 (m, 4 H), 2,41 (t, 2H), 2,62 – 2,74 (m, 4 H), 3,22 – 3,41 (m, 2 H), 3,44 – 3,59 (m, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 6,44 (d, 1H), 7,00 (t, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,82 – 8,02 (m, 4 H), 8,28 (t, 1 H), 8,33 – 8,46 (m, 2 H), 8,51 (d, 1 H)
25

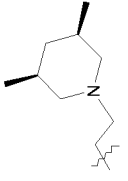
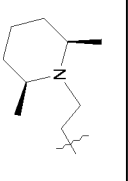
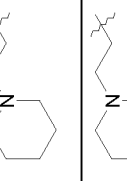
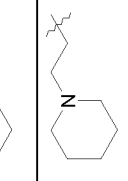
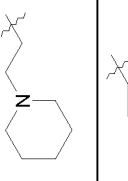
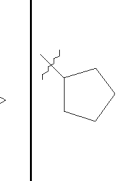
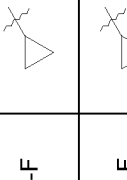
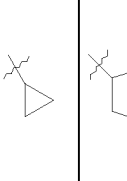
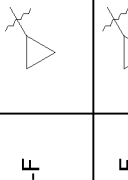
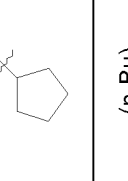
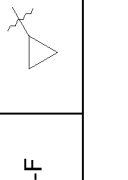
composé n°43 : 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (t, 3 H), 1.35 - 1.44 (m, 2 H), 1.51 (quin, 4 H), 2.33 - 2.50 (m, 6 H), 3.33 - 3.41 (m, 2 H), 3.50 - 3.59 (m, 2 H), 6.48 - 6.56 (m, 3 H), 6.86 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.90 - 8.06 (m, 3 H), 8.16 (d, 1 H), 8.31 (t, 1 H), 8.41 (q, 2 H), 9.88 (s, 1 H).
30

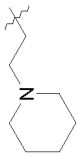
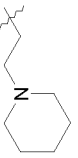
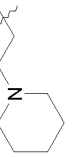
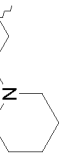
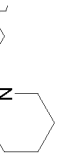
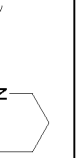
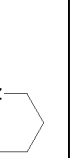
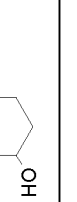
composé n°44 : 1H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23 (t, 3 H), 1.31 - 1.64 (m, 6 H), 2.23 - 2.47 (m, 6 H), 3.29 - 3.41 (m, 2 H), 3.46 - 3.65 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.93 - 8.13 (m, 4 H), 8.31 (t, 1 H), 8.37 - 8.47 (m, 2 H), 8.62 (d, 1 H), 8.85 (d, 1 H), 10.17 (s, 1 H).
35

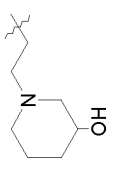
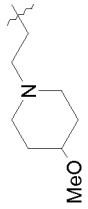
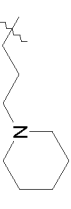
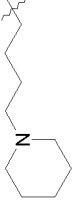
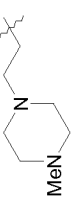
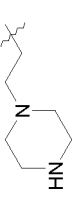
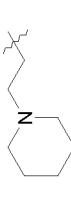
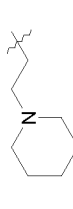
composé n°45 : 1H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (t, 7 H), 1.96 - 2.26 (m, 2 H), 3.16 (d,

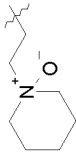
4 H), 3.40 (t, 2 H), 3.52 (ddt, 2 H), 3.71 (d, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.80 - 7.96 (m, 3 H), 8.28 (t, 1 H), 8.55 (br. s., 2 H), 11.05 (br. s., 1 H)

composé n°	R ₃	L*	Z/Z'	x	position de F	R ₁	R ₂	MS (MH ⁺)	LC (méthode)	PF (°C) / RMN	Schéma
7	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		585	0,76 (TFA3)	RMN	2
8	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et	-CH ₂ CH ₂ OH	468	0,72 (TFA3)	RMN	1 ; voir ex.2
9	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/N	1	3-F			548	0,71 (TFA3)	RMN	3
10	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/N	1	3-F			584	0,88 (TFA3)	RMN	3
11	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	2-F	Et		535	0,7 (TFA)	RMN	2
12	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		521	0,74 (TFA3)	RMN	3
13	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et	-Me	438	0,82 (TFA3)	RMN	3
14	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et	-CH ₂ CH ₂ OMe	482	0,89 (TFA3)	RMN	3
15	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		549	0,85 (TFA3)	RMN	3 ; voir ex.3
16	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		569	0,67 (TFA3)	RMN	3
17	5-Me, 6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		549	0,82 (TFA3)	RMN	2

composé n°	R ₃	L*	Z/Z'	x	position de F	R ₁	R ₂	MS (MH ⁺)	LC (méthode)	PF (°C) / RMN	Schéma
18	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		563	0,93 (TFA3)	RMN	3
19	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		563	0,87 (TFA3)	RMN	3
20	6-NH ₂	CH ₂ CH ₂ N H	N/CH	1	3-F	Et		549	0,81 (TFA3)	RMN	2
21	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	2	2-F, 6-F	Et		553	0,71 (TFA3)	RMN	2
22	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	2	2-F, 3-F	Et		553	0,78 (TFA3)	RMN	2
23	6-NH ₂	CH ₂ NH	CH/CH	1	3-F	Et		534	0,79 (TFA3)	RMN	2
24	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F			476	0,86 (TFA3)	RMN	3
25	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F			504	1,10 (TFA3)	RMN	3
26	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F		-(n-Bu)	492	1,09 (TFA3)	RMN	3

composé n°	R ₃	L*	Z/Z'	x	position de F	R ₁	R ₂	MS (MH ⁺)	LC (méthode)	PF (°C) / RMN	Schéma
27	H	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		520	0,78 (TFA3)	RMN	2
28	6-NHMe	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		549	0,81 (TFA3)	RMN	2
29	6-NMe ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		563	0,83 (TFA3)	RMN	2
30	5-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		535	0,77 (TFA3)	RMN	2
31	5-F	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		538	0,97 (TFA3)	RMN	2
32	5-Me	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		534	0,81 (TFA3)	RMN	2
33	6-NH ₂	NH	N/CH	1	3-F	Et		521	0,81 (TFA3)	RMN	2
34	6-Me	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		534	0,79 (TFA3)	RMN	2
35	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		551	1,1 (TFA6)	RMN	3

composé n°	R ₃	L*	Z/Z'	x	position de F	R ₁	R ₂	MS (MH ⁺)	LC (méthode)	PF (°C) / RMN	Schéma
36	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		551	0,72 (TFA3)	RMN	3
37	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et	-CH ₂ CH ₂ N(i-Pr) ₂	551	0,87 (TFA3)	RMN	3
38	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		565	0,79 (TFA3)	RMN	3
39	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		549	0,79 (TFA3)	RMN	3
40	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		563	0,79 (TFA3)	RMN	3
41	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		550	0,67 (TFA3)	RMN	3
42	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		536	0,65 (TFA3)	RMN	3
43	6-NH ₂	-CH=CH-	N/CH	1	3-F	Et		532	1,17 (TFA3)	RMN	
44	H	-CH=CH-	N/CH	1	3-F	Et		517	0,89 (TFA3)	RMN	

composé n°	R ₃	L [*]	Z/Z'	x	position de F	R ₁	R ₂	MS (MH ⁺)	LC (méthode)	PF (°C) / RMN	Schéma
45	6-NH ₂	CH ₂ NH	N/CH	1	3-F	Et		551	0,82 (TFA3)	RMN	

* pour L, NH lié au C=O ; ** n-Bu : n-butyle ; t-Bu : tert-butyle ; i-Pr : isopropyl

Les composés du **Tableau I** ont pour nom chimique (obtenus à partir du logiciel Autonom[®]) :

- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (composé n°1)
- 5 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-2,5-difluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°2)
- 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-4-ethylamino-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide (n°3)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-cyclopropylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°4)
- 10 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-phenylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°5)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-isopropylamino-ethyl)-nicotinamide (n°6)
- 15 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-ethyl]-2-ethylamino-nicotinamide (n°7)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-hydroxy-ethyl)-nicotinamide (n°8)
- 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-4-cyclopropylamino-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide (n°9)
- 20 ▪ 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-4-phenylamino-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide (n°10)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-2-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°11)
- 25 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°12)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-methyl-nicotinamide (n°13)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-methoxy-ethyl)-nicotinamide (n°14)
- 30 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-(2-azepan-1-yl-ethyl)-2-ethylamino-nicotinamide (n°15)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(1-oxo-thiomorpholin-4-yl)-ethyl]-nicotinamide (n°16)
- 35 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°17)

- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-[2-((cis-3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethyl)-2-ethylamino-nicotinamide (n°18)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-[2-(cis-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-ethylamino-nicotinamide (n°19)
- 5 ▪ 6-{4-[3-[2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-ethyl]-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°20)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-2,6-difluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°21)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-2,3-difluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°22)
- 10 ▪ 4'-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-ethylamino-3'-fluoro-biphenyl-4-carboxylic acid (2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide (n°23)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-cyclopropyl-2-cyclopropylamino-nicotinamide (n°24)
- 15 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-cyclopentyl-2-cyclopropylamino-nicotinamide (n°25)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-butyl-2-cyclopropylamino-nicotinamide (n°26)
- 2-Ethylamino-6-[3-fluoro-4-(3-pyridin-3-ylmethyl-ureido)-phenyl]-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°27)
- 20 ▪ 2-Ethylamino-6-[3-fluoro-4-[3-(6-methylamino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-phenyl]-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°28)
- 6-{4-[3-(6-Dimethylamino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°29)
- 25 ▪ 6-{4-[3-(5-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°30)
- 2-Ethylamino-6-[3-fluoro-4-[3-(5-fluoro-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-phenyl]-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°31)
- 2-Ethylamino-6-[3-fluoro-4-[3-(5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-phenyl]-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°32)
- 30 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°33)
- 2-Ethylamino-6-[3-fluoro-4-[3-(6-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-phenyl]-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°34)
- 35 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-nicotinamide (n°35)

- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-nicotinamide (n°36)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-ethylamino-nicotinamide (n°37)
- 5 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-nicotinamide (n°38)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-nicotinamide (n°39)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(4-piperidin-1-yl-butyl)-nicotinamide (n°40)
- 10 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-nicotinamide (n°41)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°42)
- 15 ▪ 6-{4-[(E)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-acryloylamino]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°43)
- 2-Ethylamino-6-[3-fluoro-4-((E)-3-pyridin-3-yl-acryloylamino)-phenyl]-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide (n°44)
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(1-oxy-
- 20 piperidin-1-yl)-ethyl]-nicotinamide (n°45)

Les composés décrits dans le Tableau I ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer l'activité anticancéreuse. Ils ont été testés *in vitro* sur la lignée tumorale **HCT116** (ATCC-CCL247). La prolifération et la viabilité cellulaire ont été déterminées dans un

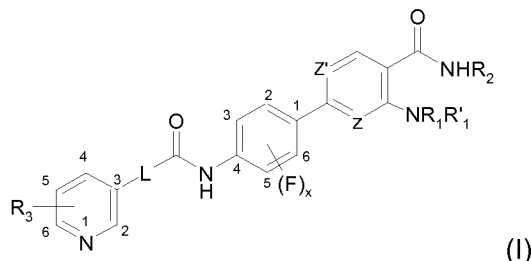
25 test utilisant le 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthoxyphényl)-2-(4-sulfophényl)-2H-tétrazolium (MTS) selon Fujishita T. et al. Oncology **2003**, 64(4), 399-406. Dans ce test, on mesure la capacité mitochondriale des cellules vivantes à transformer le MTS en un composé coloré après 72 heures d'incubation du composé testé. La concentration en composé qui conduit à 50% de perte de prolifération et de viabilité cellulaire est notée IC₅₀.

30

Pour les composés du Tableau I, on trouve une IC₅₀ < 1000 nM (1 µM) sur la lignée **HCT116**. Certains composés (par ex. n°1, 5, 11, 19, 27) présentent même une activité < 1 nM.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



5 dans laquelle :

- **Z** et **Z'** représentent N ou CH ;
- **x** est un entier valant 1 ou 2, représentant le nombre d'atome(s) de fluor attaché(s) au noyau phényle central ;
- **L** représente un groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ dans lequel le groupe NH est rattaché au C=O et n est un entier valant 0, 1 ou 2 ;
- **R₁** représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, phényle ;
- **R'₁** représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- **R₂** représente :

- un groupe (C₃-C₆)cycloalkyle ;
- un groupe (C₁-C₆)alkyle, éventuellement substitué par :
 - un ou plusieurs groupes hydroxy ou (C₁-C₄)alcoxy ;
 - un groupe $-\text{NR}_a\text{R}_b$ dans lequel R_a et R_b représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe (C₄-C₆)hétérocycloalkyle comprenant éventuellement dans le cycle le groupe $-\text{S}(\text{O})_q$ avec q= 0, 1 ou 2 ou le groupe $-\text{NH}-$ ou $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyle}-$ et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituant(s), identiques ou différents les uns des autres lorsqu'il y en a plusieurs, choisi(s) parmi un groupe -
- OH ; (C₁-C₄)alcoxy ou (C₁-C₄)alkyle ;
- **R₃** représente au moins un substituant du noyau pyridine choisi parmi un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou $-\text{NR}_c\text{R}_d$ dans lequel R_c et R_d représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle.

30 2. Composé selon la revendication 1 dans lequel **R₁** représente le groupe cyclopropyle, ou le groupe phényle ou un groupe (C₁-C₆)alkyle et **R'₁** représente un atome

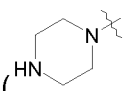
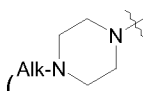
d'hydrogène.

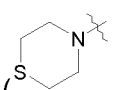
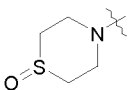
3. Composé selon la revendication 1 dans lequel R'_1 représente un atome d'hydrogène.

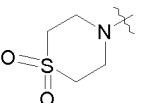
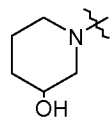
5 4. Composé selon la revendication 1 à 3 dans lequel R_2 représente :

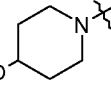
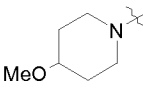
- le groupe cyclopropyle ou cyclopentyle ;
- un groupe (C₁-C₆)alkyle, éventuellement substitué par :
 - o un ou plusieurs groupe(s) -OH ou (C₁-C₄)alcoxy ;

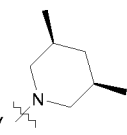
o le groupe pyrrolidinyle () , pipéridinyle () , pipérazinyle

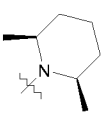
10 () ou N-(C₁-C₄)alkyle-pipérazinyle () , azépanyle

() , thiomorpholinyle () , 1-oxo-thiomorpholinyle () ,

1,1-dioxo-thiomorpholinyle () , 3-hydroxypipéridinyle () ou 4-

hydroxy-pipéridinyle () , 4-méthoxy-pipéridinyle () , cis-

3,5-diméthyl-pipéridinyle () ou cis-2,6-diméthyl-pipéridinyle

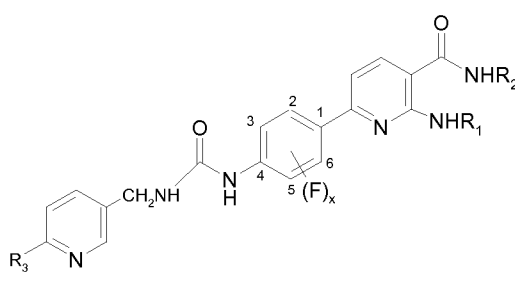
15 () .

5. Composé selon l'une des revendications précédentes dans lequel R_3 est en position 5 et/ou 6 sur le noyau pyridine.

20 6. Composé selon l'une des revendications précédentes dans lequel le nombre de substituants R_3 est égal à 1 et/ou R_3 est en position 5 ou 6 sur le noyau pyridine.

7. Composé selon l'une des revendications 1 à 6 dans lequel R_3 est -NH₂.

8. Composé selon l'une des revendications précédentes dans lequel n est égal à 1 ou L représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ sous forme E ou Z.
9. Composé selon l'une des revendications précédentes dans lequel **Z** et **Z'** représentent respectivement N et CH ; CH et CH ou N et N.
10. Composé selon l'une des revendications précédentes dans lequel x vaut 1.
11. Composé selon la revendication 1 de formule (I'') :



10

dans laquelle **R₁** représentent un groupe (C₁-C₄)alkyle, **R₂** représente un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un groupe $-\text{NR}_a\text{R}_b$ dans lequel **R_a** et **R_b** forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés le groupe (C₄-C₆)hétérocycloalkyle comprenant éventuellement dans le cycle le groupe $-\text{S}(\text{O})_q$ avec q= 0, 1 ou 2 ou le groupe $-\text{NH}-$ ou $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyle}$, **x** est un entier valant 1 ou 2, représentant le nombre d'atome(s) de fluor attaché(s) au noyau phényle central et **R₃** est tel que défini à l'une des revendications 1, 5 à 7.

15

12. Composé selon la revendication 11 dans lequel le groupe (C₄-C₆)hétérocycloalkyle est choisi parmi groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, N-(C₁-C₄)alkyle-pipérazinyle, azépanyle, thiomorpholinyle, 1-oxo-thiomorpholinyle, 1,1-dioxo-thiomorpholinyle, 3-hydroxypipéridinyle ou 4-hydroxy-pipéridinyle, 4-méthoxy-pipéridinyle, *cis*-3,5-diméthyl-pipéridinyle ou *cis*-2,6-diméthyl-pipéridinyle .

20

13. Composé selon l'une des revendications 1 à 12 dans lequel x vaut 1 et l'atome de fluor est en position 3.

25

14. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide ou sous forme d'un hydrate ou d'un solvat.

30

15. Composé selon la revendication 1 choisi parmi l'un des suivants :

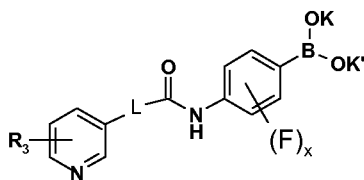
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-2,5-difluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 5 ▪ 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-4-ethylamino-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-cyclopropylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-phenylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 10 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-isopropylamino-ethyl)-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-[2-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl)-ethyl]-2-ethylamino-nicotinamide
- 15 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-hydroxy-ethyl)-nicotinamide
- 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-4-cyclopropylamino-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide
- 2-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-4-phenylamino-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide
- 20 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-2-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 25 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-methyl-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-methoxy-ethyl)-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-(2-azepan-1-yl-ethyl)-2-ethylamino-nicotinamide
- 30 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(1-oxo-thiomorpholin-4-yl)-ethyl]-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 35 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-[2-((cis-3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethyl)-2-ethylamino-nicotinamide

- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-[2-(cis-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-ethylamino-nicotinamide
- 6-{4-[3-[2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-ethyl]-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 5 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-2,6-difluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-2,3-difluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 4'-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-ethylamino-3'-fluoro-biphenyl-4-carboxylic acid
- 10 (2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-cyclopropyl-2-cyclopropylamino-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-cyclopentyl-2-cyclopropylamino-nicotinamide
- 15 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-butyl-2-cyclopropylamino-nicotinamide
- 2-Ethylamino-6-[3-fluoro-4-(3-pyridin-3-ylmethyl-ureido)-phenyl]-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 2-Ethylamino-6-[3-fluoro-4-[3-(6-methylamino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-phenyl]-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 20 ▪ 6-{4-[3-(6-Dimethylamino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 6-{4-[3-(5-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 25 ▪ 2-Ethylamino-6-[3-fluoro-4-[3-(5-fluoro-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-phenyl]-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 2-Ethylamino-6-[3-fluoro-4-[3-(5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-phenyl]-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 30 ▪ 2-Ethylamino-6-[3-fluoro-4-[3-(6-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-phenyl]-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-nicotinamide
- 35 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-nicotinamide

- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-N-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-ethylamino-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-nicotinamide
- 5 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(4-piperidin-1-yl-butyl)-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-nicotinamide
- 10 ▪ 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 6-{4-[(E)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-acryloylamino]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 15 ▪ 2-Ethylamino-6-[3-fluoro-4-((E)-3-pyridin-3-yl-acryloylamino)-phenyl]-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-nicotinamide
- 6-{4-[3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-3-fluoro-phenyl}-2-ethylamino-N-[2-(1-oxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-nicotinamide

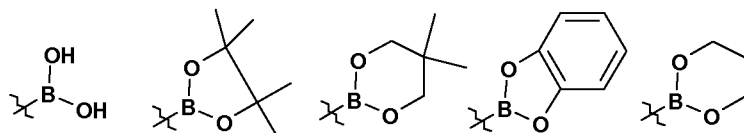
sous forme de base ou d'un sel d'addition à un acide ou sous forme d'un hydrate ou
20 d'un solvat.

16. Composé de formule :

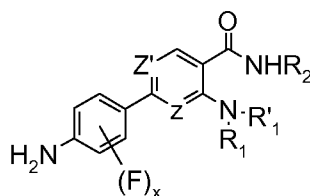


- dans laquelle L représente un groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$ dans lequel le groupe
25 NH est rattaché au $\text{C}=\text{O}$, R_3 est tel que défini à la revendication 1, 5 à 7 et K et K' représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle, éventuellement reliés entre eux pour former ensemble avec l'atome de bore et les deux atomes d'oxygène un cycle de 5 à 7 chaînons éventuellement substitué par au moins un groupe (C_1-C_4)alkyle ou auquel éventuellement est accolé sur deux atomes de carbone
30 consécutifs dudit cycle un groupe phényle.

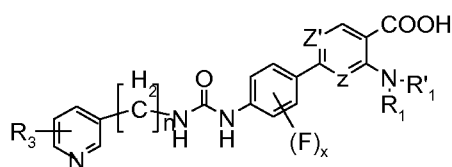
17. Composé selon la revendication 13 caractérisé en ce que $-B(OK)(OK')$ représente l'un des groupes suivants :



- 5 18. Composé de formule

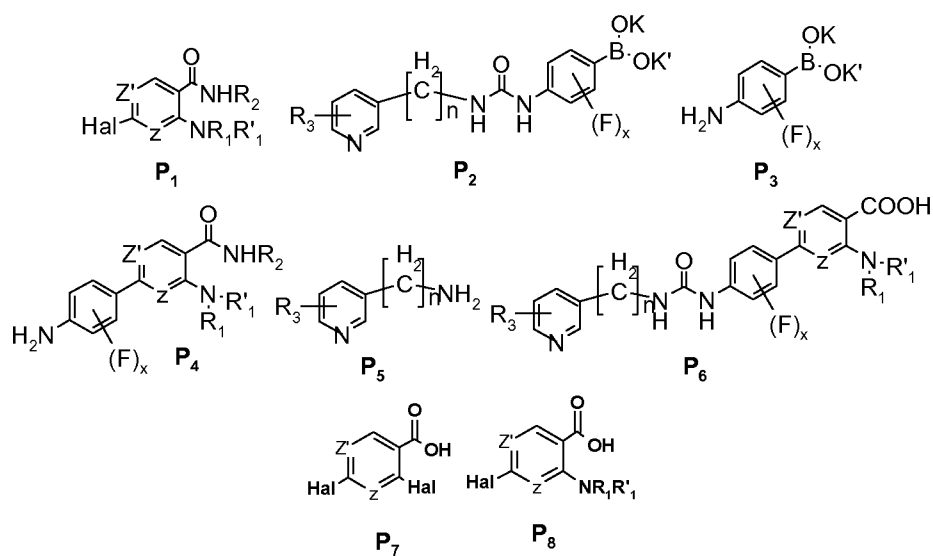


ou de formule



10 dans lesquelles R_1 , R'_1 , R_2 , R_3 , Z , Z' et x sont tels que définis à l'une des revendications 1 à 10.

19. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé selon l'une des revendications 1 à 15.
- 15 20. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon l'un des revendications 1 à 15 ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
21. Composé selon la revendication 1 à 15 comme anticancéreux.
- 20 22. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 15 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'un cancer.
23. Utilisation d'un composé choisi dans la liste suivante :



5 en tant qu'intermédiaire dans la préparation d'un composé tel que défini à l'une des revendications 1 à 15.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/82 C07D401/12 C07D401/14 C07F5/02 A61K31/444
A61P35/00 C07D213/79

ADD.

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 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/028958 A (GENENTECH INC [US]; CURIS INC [US]; GUNZNER JANET [US]; SUTHERLIN DANI) 16 March 2006 (2006-03-16) claims 1-37	1-23
A	WO 2005/051366 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BOLD GUIDO [CH]; CARAVATT) 9 June 2005 (2005-06-09) cited in the application claims 1-12	1-23
A,P	FR 2 921 657 A (SANOFI AVENTIS SA [FR]) 3 April 2009 (2009-04-03) the whole document	1-23

☐ 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

10 June 2010

Date of mailing of the international search report

18/06/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006028958 A	16-03-2006	AU 2005282722 A1	16-03-2006
		BR PI0514841 A	24-06-2008
		CA 2579002 A1	16-03-2006
		CN 101072755 A	14-11-2007
		EA 200700538 A1	26-10-2007
		EP 1789390 A2	30-05-2007
		JP 2008511675 T	17-04-2008
		KR 20070085243 A	27-08-2007
		US 2006063779 A1	23-03-2006
		ZA 200702537 A	27-08-2008
WO 2005051366 A	09-06-2005	AR 047496 A1	25-01-2006
		AU 2004292773 A1	09-06-2005
		AU 2009203096 A1	20-08-2009
		BR PI0416935 A	16-01-2007
		CA 2546673 A1	09-06-2005
		EP 1689376 A2	16-08-2006
		JP 2007515400 T	14-06-2007
		KR 20060110307 A	24-10-2006
		US 2008312192 A1	18-12-2008
FR 2921657 A	03-04-2009	AR 066171 A1	29-07-2009
		AU 2008334457 A1	18-06-2009
		CA 2700559 A1	18-06-2009
		WO 2009074749 A2	18-06-2009
		PA 8797301 A1	15-05-2009
		PE 10332009 A1	17-08-2009
		UY 31367 A1	30-04-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050511

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D213/82 C07D401/12 C07D401/14 C07F5/02 A61K31/444
A61P35/00 C07D213/79

ADD.

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 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2006/028958 A (GENENTECH INC [US]; CURIS INC [US]; GUNZNER JANET [US]; SUTHERLIN DANI) 16 mars 2006 (2006-03-16) revendications 1-37	1-23
A	WO 2005/051366 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BOLD GUIDO [CH]; CARAVATT) 9 juin 2005 (2005-06-09) cité dans la demande revendications 1-12	1-23
A,P	FR 2 921 657 A (SANOFI AVENTIS SA [FR]) 3 avril 2009 (2009-04-03) le document en entier	1-23

☐ 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

10 juin 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/06/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

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

Fonctionnaire autorisé

Marzi, Elena

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050511

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2006028958 A	16-03-2006	AU 2005282722 A1	16-03-2006
		BR PI0514841 A	24-06-2008
		CA 2579002 A1	16-03-2006
		CN 101072755 A	14-11-2007
		EA 200700538 A1	26-10-2007
		EP 1789390 A2	30-05-2007
		JP 2008511675 T	17-04-2008
		KR 20070085243 A	27-08-2007
		US 2006063779 A1	23-03-2006
		ZA 200702537 A	27-08-2008
WO 2005051366 A	09-06-2005	AR 047496 A1	25-01-2006
		AU 2004292773 A1	09-06-2005
		AU 2009203096 A1	20-08-2009
		BR PI0416935 A	16-01-2007
		CA 2546673 A1	09-06-2005
		EP 1689376 A2	16-08-2006
		JP 2007515400 T	14-06-2007
		KR 20060110307 A	24-10-2006
		US 2008312192 A1	18-12-2008
FR 2921657 A	03-04-2009	AR 066171 A1	29-07-2009
		AU 2008334457 A1	18-06-2009
		CA 2700559 A1	18-06-2009
		WO 2009074749 A2	18-06-2009
		PA 8797301 A1	15-05-2009
		PE 10332009 A1	17-08-2009
		UY 31367 A1	30-04-2009