

(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
8 novembre 2007 (08.11.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/125197 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 233/54 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) **A61P 19/00** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/000706

(22) Date de dépôt international : 26 avril 2007 (26.04.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0603783 27 avril 2006 (27.04.2006) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
**SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUE (S.C.R.A.S.)**
[FR/FR]; 42, Rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris
(FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **LIBERA-
TORE, Anne-Marie** [FR/FR]; 10, rue de la Croix Picard,
F-78610 Auffargis (FR). **BIGG, Dennis** [FR/FR]; 15 rue
Juliette Adam - Bât. A, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR).
PONS, Dominique [FR/FR]; 39, avenue Ernest Reyer,
F-75014 Paris (FR). **PREVOST, Grégoire** [FR/FR]; 19,
rue Voltaire, F-92160 Antony (FR).

(74) Mandataire : **BOURGOUIN, André**; IPSEN -
S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Intellectuelle,
24, rue Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

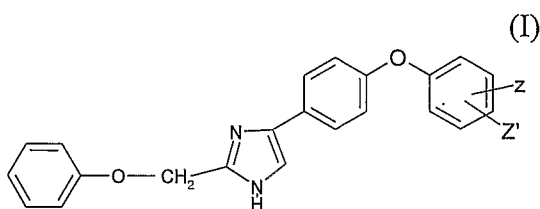
Publiée :

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

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL IMIDAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION AND USER THEREOF AS MEDICINE

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'IMIDAZOLES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE ME-
DICAMENT



(57) Abstract: The invention concerns novel imidazole derivatives of general formula (I), wherein Z' and Z represent different variable groups. Said products have an antitumoral activity. The invention also concerns pharmaceutical compositions containing said products and their use for preparing an antitumoral medicine.

(57) Abrégé : La présente demande a pour objet de nouveaux dé-
rivés d'imidazoles de formule générale (I) dans laquelle Z' et Z re-

présentent divers groupes variables. Ces produits présentent une activité anti-tumorale. L'invention concerne également des com-
positions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament anti-tumoral.

WO 2007/125197 A1

**Nouveaux dérivés d'imidazoles, leur préparation
et leur utilisation en tant que médicament**

La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés d'imidazoles. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant ces dérivés et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.

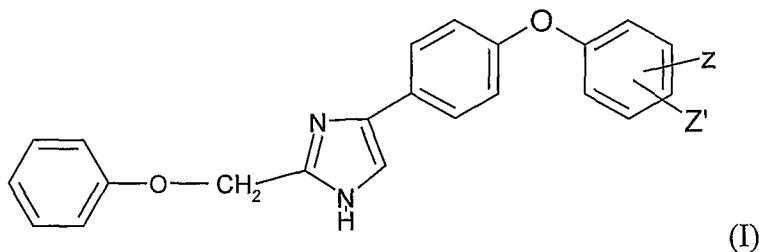
- 5 Les dérivés d'imidazoles selon la présente invention présentent une activité anti-tumorale et en particulier une activité inhibitrice de la polymérisation de la tubuline.

Cible de plusieurs médicaments anticancéreux, la tubuline est une protéine de petite taille qui, en se polymérisant, donne les microtubules du fuseau achromatique qui
10 permet la division cellulaire lors de la mitose. Les vinca-alcaloïdes inhibent sa polymérisation, alors que le paclitaxel et le docétaxel la stabilisent exagérément. Dans les deux cas, la mitose ne peut se dérouler normalement, ce qui entrave la prolifération cellulaire.

En raison de leur activité anti-tumorale, les composés selon l'invention peuvent être
15 utilisés pour le traitement de tumeurs ou de cancers comprenant les cancers de l'oesophage, de l'estomac, des intestins, du rectum, de la cavité orale, du pharynx, du larynx, du poumon, du colon, du sein, du cervix uteri, du corpus endométrium, des ovaires, de la prostate, des testicules, de la vessie, des reins, du foie, du pancréas, des os, des tissus conjonctifs, de la peau, des yeux, du cerveau, les mélanomes et les cancers
20 du système nerveux central, ainsi que le cancer de la thyroïde, la leucémie, la maladie de Hodgkin, les lymphomes autres que ceux de Hodgkin, les myélomes multiples et autres. Par ailleurs, ces composés pourraient être également utilisés à traiter certaines infections virales telles que le syndrome immunodéficitaire acquis, l'hépatite C ainsi que des maladies auto-immunes et certaines maladies dégénératives.

- 25 Les composés selon l'invention peuvent être également utilisés pour traiter des maladies comme la goutte, des maladies rhumatismales comme par exemple la fièvre Méditerranéenne familiale et toutes autres maladies inflammatoires (Ben-Chetrit E. ; Bergmann S. ; Sood R. ; *Rheumatology* 2005 ; 1-9).

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



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

- 5 Z' représente l'atome d'hydrogène ou le radical halo ;

Z représente un radical de formule $\text{-NH-X-NR}_1\text{R}_2$;

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle, phényle éventuellement substitué par un radical $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle, ou benzyle éventuellement substitué sur le cycle par un radical $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle ;

X représente $\text{-SO}_2\text{-}$ ou $\begin{array}{c} \text{— C —} \\ \parallel \\ \text{Y} \end{array}$;

- 10 Y représente S, O, CH-R ou N-R ;

R représente -CN ou -NO_2 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

L'invention couvre bien évidemment toutes les formes tautomères des composés de formule (I) tels que définis ci-dessus.

- 15 Dans les définitions indiquées ci-dessus, l'expression halo (halogéno) représente le radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, de préférence fluoro, chloro ou bromo. L'expression $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle représente un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle et *tert*-butyle, pentyle ou amyle, isopentyle, néopentyle,
- 20 2,2-diméthyl-propyle, hexyle, isohexyle ou 1,2,2-triméthyl-propyle.

De préférence, l'invention concerne un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus et caractérisé en ce que R₁ et R₂ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)alkyle. De manière très préférentielle, R₁ représente l'atome d'hydrogène et R₂ l'atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)alkyle.

- 5 De préférence également, l'invention concerne un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus et caractérisé en ce que X représente -C(Y)- et Y représente S, O, CH-R ou N-R. De manière très préférentielle, l'invention concerne un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus et caractérisé en ce que X représente -C(Y)- et Y représente S, O ou N-R. De manière très préférentielle également, l'invention concerne un composé de
- 10 formule (I) tel que défini ci-dessus et caractérisé en ce que X représente -C(Y)- et Y représente S ou N-R et R représente -CN.

De préférence également, l'invention concerne un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus et caractérisé en ce que X représente -SO₂.

- De préférence, l'invention concerne un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus
- 15 et caractérisé en ce que Z est en position para.

De préférence, l'invention concerne un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus et caractérisé en ce que Z' est en position méta.

De préférence, l'invention concerne un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus et caractérisé en ce que Z' représente le radical halo et de préférence fluoro.

- 20 L'invention a également pour objet des composés tels qu'illustrés dans la partie expérimentale et caractérisés en ce qu'ils répondent à l'une des formules suivantes :

- N-(4-méthylphényl)-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy} phényl)urée ;

- trifluoroacétate de N-butyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy} phényl)urée ;
- 25

- N-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy} phényl)urée ;

- N-éthyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy} phényl)thiourée ;

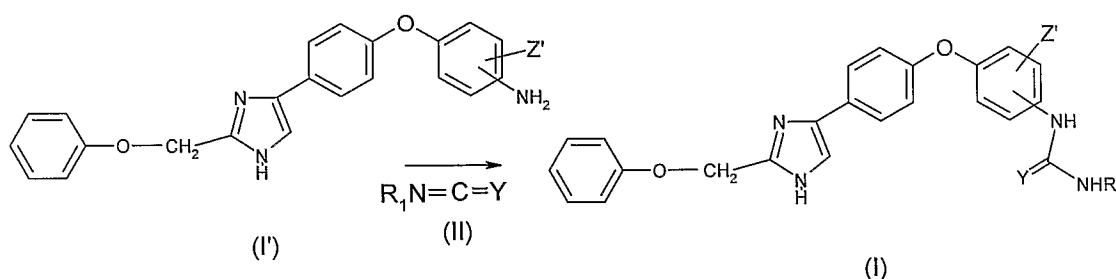
- N-éthyl-N'-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)thiourée ;
 - N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)thiourée ;
 - N-isopropyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée ;
 - 5 - N-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)-N'-phénylurée ;
 - N-(4-méthylbenzyl)-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée ;
 - trifluoroacétate de N-éthyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée ;
 - 10 - chlorhydrate de N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)sulfamide ;
 - N''-cyano-N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)guanidine ;
 - N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)-N''-
 - 15 nitroguanidine ;
- et plus particulièrement à l'une des formules suivantes :
- N-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée ;
 - N-éthyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)thiourée ;
 - N-éthyl-N'-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)thiourée ;
 - 20 - N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)thiourée ;
 - chlorhydrate de N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)sulfamide ;

- N"-cyano-N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)guanidine ;

- N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)-N"-nitroguanidine.

- 5 Suivant les définitions des groupes variables Z et Z', les composés selon l'invention peuvent être préparés selon les différentes procédures A à E décrites ci-dessous.

Comme décrit dans le schéma A ci-dessous, les composés de formule générale (I) dans laquelle R₂ représente l'atome d'hydrogène et R₁ représente l'atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, phényle éventuellement substitué ou benzyle éventuellement substitué, X représente le radical -C(Y)- et Y un atome d'oxygène ou de soufre, peuvent
10 être obtenus à partir de composés isocyanates ou isothiocyanates commerciaux de formule générale (II) selon des méthodes de synthèse organique classiques connues de l'homme du métier.



15

schéma A

Les dérivés aniline de formule générale (I') peuvent être préparés selon la méthode décrite dans WO 2004/106307.

Comme décrit dans le schéma B ci-dessous, les composés de formule générale (I) dans laquelle R₁ et R₂ sont des atomes d'hydrogène, X représente le radical -C(Y)- et Y un
20 atome d'oxygène ou de soufre, peuvent être, par exemple, obtenus en faisant réagir du (thio)phosgène de formule Cl₂C=Y dans un solvant inerte comme le tétrahydrofurane ou le dioxane, sur le dérivé aniline (I') pour former le dérivé iso(thio)cyanate de formule générale (III) suivi d'une condensation d'ammoniac gazeux dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le dichlorométhane pour former le composé de formule générale (I).

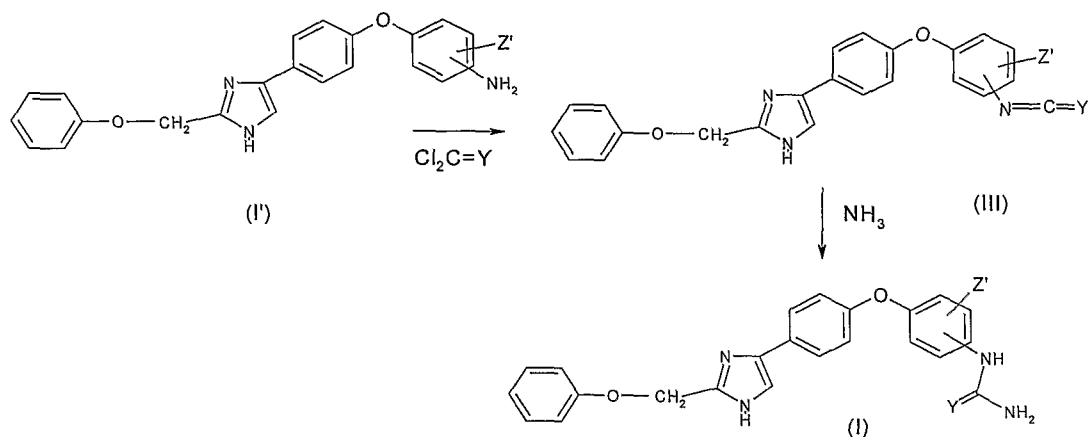


schéma B

Comme décrit dans le schéma C ci-dessous, les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente l'atome d'hydrogène et R_2 l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et X représente un radical $-\text{SO}_2-$, peuvent être facilement obtenus par

5 déprotection des intermédiaires de formule générale (V) dans laquelle Gp est un groupe protecteur pour une fonction amine (par exemple un groupe protecteur de type carbamate ou tout autre groupe protecteur connu de l'homme du métier et notamment ceux cités dans : *Protective groups in organic synthesis*, 2nd ed., (John Wiley & Sons

10 Inc., 1991)). Les dérivés de formule générale (V) peuvent être obtenus en faisant réagir les composés halogénures de sulfonyle protégés par un groupement protecteur Gp tel que défini ci-dessus de formule générale (IV) que l'on prépare selon la méthode décrite dans *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13 (2003), 837-840, avec le dérivé aniline de formule générale (I').

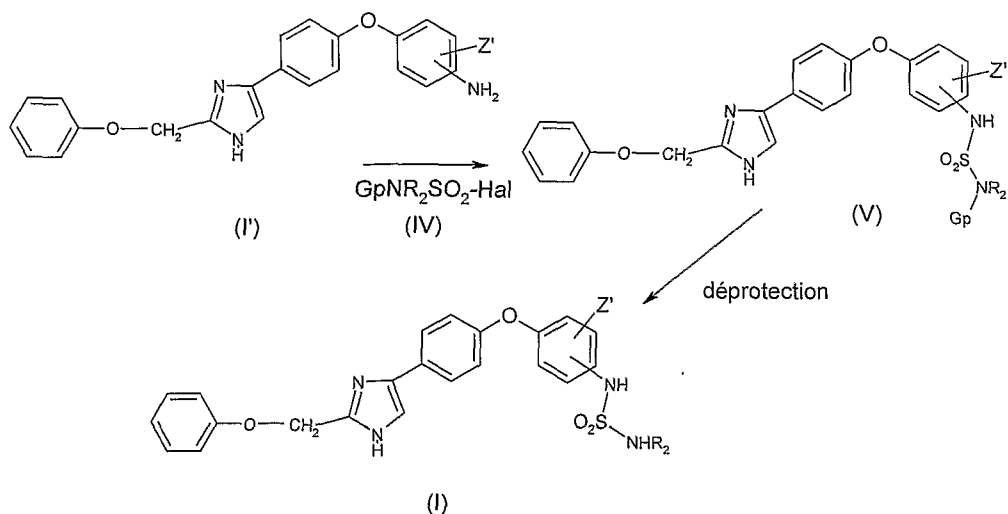


schéma C

Comme décrit dans le schéma D ci-dessous, les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 et R_2 sont des atomes d'hydrogène, X représente le radical $-C(Y)-$ et Y le radical $N-NO_2$, peuvent être facilement obtenus en chauffant au reflux d'un solvant tel que l'acétonitrile, le dérivé nitré de formule générale (VI) dans laquelle G'p est un

5 groupe partant comme les groupements diméthylpyrazole ou pyrazole, avec le dérivé aniline de formule générale (I').

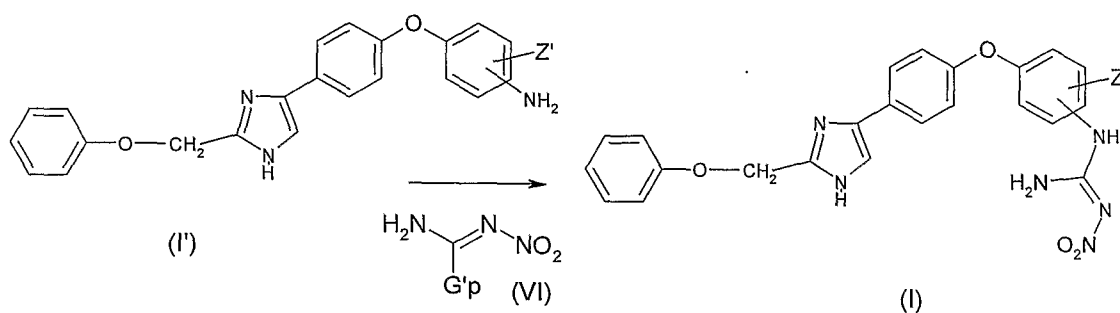


schéma D

Les dérivés de formule générale (VI) peuvent être obtenus, par exemple, en faisant tout

10 d'abord réagir dans un solvant polaire comme l'eau, la nitroguanidine et l'hydrate d'hydrazine puis en condensant le produit ainsi obtenu avec la 2,4-pentadione dans un solvant polaire comme l'eau par exemple.

Comme décrit dans le schéma E ci-dessous, les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 et R_2 sont des atomes d'hydrogène, X représente le radical $-C(Y)-$ et Y le radical $N-CN$, peuvent être obtenus selon des méthodes connues de l'homme du métier

15 en condensant par exemple sur le composé aniline de formule générale (I') au reflux d'un solvant tel que le diméthylformamide, le sel de sodium du dicyanamide.

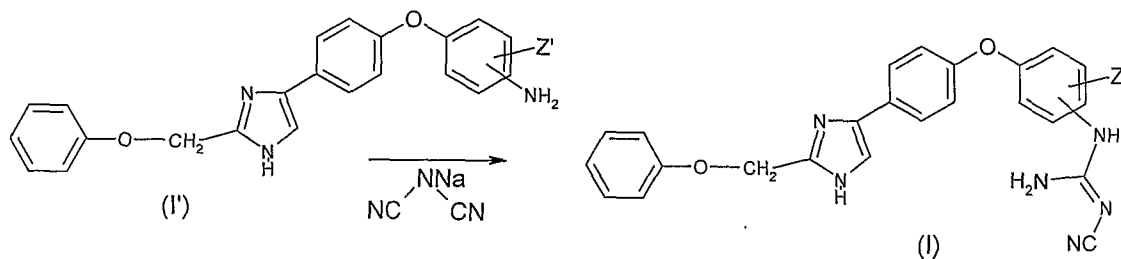
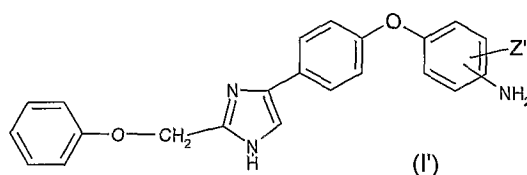


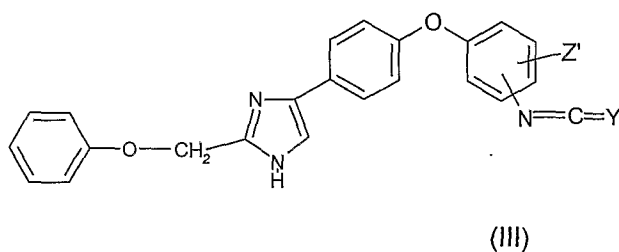
schéma E

L'invention a pour objet également un procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'invention et dans laquelle R_2 représente l'atome d'hydrogène, R_1 représente l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6) alkyle, phényle éventuellement substitué ou benzyle éventuellement substitué, X représente le radical $-C(Y)-$ et Y un atome d'oxygène ou de soufre, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I')



dans laquelle Z' a la signification indiquée ci-dessus, avec un composé isocyanate ou isothiocyanate de formule (II) $R_1N=C=Y$ dans laquelle R_1 et Y ont la signification indiquée ci-dessus.

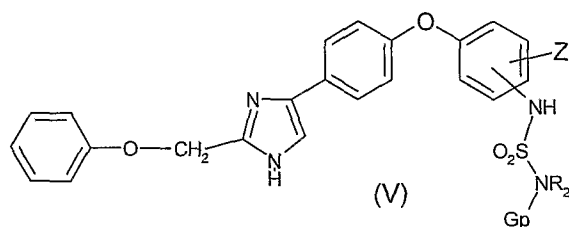
L'invention a pour objet également un procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'invention et dans laquelle R_1 et R_2 sont des atomes d'hydrogène, X représente le radical $-C(Y)-$ et Y un atome d'oxygène ou de soufre, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir du (thio)phosgène de formule $Cl_2C=Y$ dans un solvant inerte sur le composé de formule (I') tel que défini ci-dessus, pour former le dérivé iso(thio)cyanate de formule générale (III)



étape suivie d'une condensation d'ammoniac gazeux dans un solvant pour former le composé de formule générale (I).

L'invention a pour objet également un procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'invention et dans laquelle R_1 représente l'atome d'hydrogène, R_2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et X représente un radical $-SO_2-$, procédé caractérisé en ce que

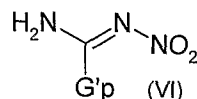
- l'on fait réagir un composé de formule (I') tel que défini ci-dessus, avec un halogénure de sulfonyle de formule $GpNR_2-SO_2-Hal$ dans laquelle Gp est un groupe protecteur pour la fonction amine et Hal représente un radical halo, pour former le composé (V)



5 dans laquelle Z' est tel que défini à la revendication 1,

- composé (V) ainsi formé qui est déprotégé pour former le composé (I).

L'invention a pour objet également un procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'invention et dans laquelle R_1 et R_2 sont des atomes d'hydrogène et X représente un radical $-C(Y)-$ et Y le radical $N-NO_2$, procédé caractérisé en ce que l'on chauffe au reflux d'un solvant, un dérivé nitré de formule générale (VI)



dans laquelle G'p est un groupe partant, avec le composé de formule générale (I') tel que défini ci-dessus.

L'invention a pour objet également un procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'invention et dans laquelle R_1 et R_2 sont des atomes d'hydrogène et X représente un radical $-C(Y)-$ et Y le radical $N-CN$, procédé caractérisé en ce que l'on condense le sel de sodium du dicyanamide avec un composé de formule (I') tel que défini ci-dessus au reflux d'un solvant.

Les composés de formule (I) selon la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que l'on a découvert que les composés de formule (I) de la présente invention possèdent une activité anti-tumorale (anti-cancéreuse), et plus particulièrement une activité inhibitrice de la polymérisation de la tubuline. Ils peuvent également présenter une activité anti-rhumatismale. De plus, ils peuvent présenter une activité anti-inflammatoire.

Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Ils peuvent avantageusement être utilisés pour le traitement du cancer tels que définis précédemment et de préférence les cancers du sein, du colon, de la prostate, du pancréas et les mélanomes. Ils peuvent être également utilisés pour
5 traiter des maladies rhumatismales ou inflammatoires comme la goutte. On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

La présente demande a également pour objet, des compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un composé de formule (I) tel que défini
10 ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables dudit composé de formule I, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, phosphate,
15 diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels
20 pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

La présente demande a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) selon la présente invention, pour la préparation d'un médicament anti-tumoral.

La présente demande a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I)
25 selon la présente invention, pour la préparation d'un médicament destiné à inhiber la polymérisation de la tubuline.

La présente demande a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) selon la présente invention, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les maladies rhumatismales ou inflammatoires.

La présente demande a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) selon la présente invention, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter la goutte.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en association
5 simultanément ou de façon séquentielle avec d'autres agents à activité anti-tumorale. Parmi les agents à activité anti-tumorale, on peut citer : les inhibiteurs de topoisomérase I tels que le diflomotécan, l'irinotécan ou le topotécan ; les inhibiteurs de topoisomérase II ; les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline tels que la navelbine ; des inhibiteurs de dépolymérisation des microtubules tels que le taxol ; les
10 agents alkylants tels que la cyclophosphamide, les fosfamides ou le melphalan ; les dérivés du platine tels que cisplatine, carboplatine ou oxaliplatine ; les agents antibiotiques tels que la bléomycine ou la mitomycine ; les antimétabolites tels que le 5-fluorouracil ; les agents anti-hormonaux et les agents anti- facteurs de croissance.

L'administration d'une composition selon l'invention peut également être associée à de
15 la radiothérapie.

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des poudres, des granules, des comprimés, des gélules. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de
20 méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs
25 mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrées par voie intraveineuse.

Tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans le présent texte ont la signification connue de l'homme de l'art. Par ailleurs, tous les brevets (ou demandes de brevet) ainsi que les autres références bibliographiques sont incorporés par référence.

Partie expérimentale

- 5 Suivant les définitions des groupes variables Z et Z', les composés selon l'invention peuvent être préparés selon les différentes procédures A à E décrites ci-dessus.

Les exemples sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

Exemple 1 : N-(4-méthylphényl)-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée

10

Un mélange contenant de la 4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}aniline (0,2 g, 0,56 mmol) et du paraméthylphénylisocyanate (0,089 g, 0,67 mmol) dans 3 ml de tétrahydrofurane est agité pendant 24 heures à température ambiante. Le précipité formé est filtré puis le solide est agité dans un mélange de
15 solvants tel que éther isopropylique/acétate d'éthyle/isopropanol (5/4/1). Après filtration puis séchage, on obtient un solide sous forme d'une poudre beige avec un rendement de 73 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 2,24 (s, 3H) ; 5,07 (s, 2H) ; 6,94-7,94 (m, 18H) ; 8,51 (s, 1H) ; 8,60 (s, 1H) ; 12,4 (sé, 1H)

20 MH⁺ expérimental = 491,20 ; M théorique = 491,56 ; Point de fusion : 192-194° C

Exemple 2 : trifluoroacétate de N-butyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée

Un mélange contenant de la 4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}aniline (0,2 g, 0,56 mmol) et du butylisocyanate (0,094 g, 0,84 mmol)
25 dans 3 ml de tétrahydrofurane est agité pendant un jour à température ambiante. La résine aminométhylpolystyrène EHL (Novabiochem, 200-400 mesh, 2 % DVB) (200 mg, environ 1 mmol) est rajoutée et on laisse agiter pendant trois heures. Après filtration sur fritté puis concentration du filtrat au rotavapor, le résidu obtenu est passé

sur colonne de silice RP18 (éluant : acétonitrile-acide trifluoroacétique 0,1N : 5-5) ; on obtient une poudre de couleur beige avec un rendement de 43 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 0,83-0,91 (m, 5H) ; 1,39-1,43 (m, 2H) ; 3,07-3,08 (m, 2H) ; 5,3 (s, 2H) ; 6,11 (m, 1H) ; 6,96-7,44 (m, 13H) ; 7,91 (m, 1H) ; 8,44 (m, 1H)

5 MH⁺ expérimental = 457,30 ; M théorique = 456,54 ; Point de fusion : 85-87° C

Exemple 3 : N-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée

Un mélange contenant de la 4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}aniline (0,2 g, 0,56 mmol) et du triméthylsilyl-isocyanate (0,11 ml, 0,84 mmol) dans 3 ml de tétrahydrofurane est agité pendant 24 heures à température ambiante. On rajoute de la résine aminométhylpolystyrène EHL (Novabiochem, 10 200-400 mesh, 2 % DVB) (200 mg, environ 1 mmol) et laisse agiter pendant trois heures. Après filtration sur fritté, le filtrat est concentré au rotavapor. Au résidu obtenu on rajoute de l'acétate d'isopropyle et des traces d'isopropanol. Le mélange est chauffé jusqu'à dissolution. On filtre sur fritté puis on laisse cristalliser pendant 24 heures. 15 Après filtration puis séchage sous cloche, on obtient une poudre de couleur beige clair.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 5,06 (s, 2H) ; 5,79 (s, 2H) ; 6,90-7,74 (m, 14H) ; 8,50 (s, 1H) ; 12,35 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 401,20 ; M théorique = 400,44 ; Point de fusion : 200-202° C

Exemple 4 : N-éthyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)thiourée

Un mélange contenant de la 4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}aniline (0,5 g, 1,40 mmol) et de l'éthylisothiocyanate (0,162 g, 1,70 mmol) dans 10 ml d'éthanol est chauffé pendant quatre heures au reflux. Au résidu obtenu on rajoute 5 ml de dichlorométhane et des traces d'acétate d'éthyle et d'éthanol. On agite 25 pendant trente minutes, puis on filtre et sèche le solide obtenu. On obtient une poudre de couleur crème avec un rendement de 45 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,1 (m, 3H) ; 3,4 (m, 2H) ; 5,07 (s, 2H) ; 6,94-7,78 (m, 15H) ; 9,35 (sé, 1H) ; 12,40 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 445,20 ; M théorique = 444,570 ; Point de fusion : 178-180° C

Exemple 5 : N-éthyl-N'-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)thiourée

Un mélange contenant de la 2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}aniline (1 g, 2,66 mmol) et de l'éthylisothiocyanate (0,31 g, 2,32 mmol) dans
5 20 ml d'éthanol est chauffé pendant cinq heures au reflux. Le mélange réactionnel est concentré au rotavapor. Après passage du résidu obtenu sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/éthanol/ammoniaque 96/2/2), on obtient une poudre de couleur jaune avec un rendement de 11 %.

10 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,06 (t, 3H) ; 3,46 (me, 2H) ; 5,08 (s, 2H) ; 6,73-7,82 (m, 15H) ; 9,03 (se, 1H)

MH⁺ expérimental = 463,20 ; M théorique = 462,55 ; Point de fusion : 105-107° C

Exemple 6 : N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)thiourée

15 1) 4-[4-(3-fluoro-4-isothiocyanatophénoxy)phényl]-2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazole

A 23° C et sous atmosphère d'argon, on ajoute la triéthylamine (3,34 g; 0,024 mol) à une solution contenant de la 2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}aniline (3 g, 0,008 mol) dans du tétrahydrofurane (120 ml). On refroidit à 0° C puis on ajoute goutte à goutte le composé thiophosgène (1,01 g ; 0,0088 mol). On
20 laisse agiter à cette température pendant trente minutes puis on revient à 23° C et on agite le milieu réactionnel à cette température pendant vingt minutes. On ajoute 60 ml d'eau et 150 ml d'éther éthylique au milieu réactionnel. Les deux phases sont séparées puis la phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. On concentre à sec puis on triture le
25 produit obtenu à l'isopentane avec des traces de dichlorométhane. Le solide obtenu est filtré puis séché. On obtient une poudre de couleur jaune avec un rendement de 78 %.

MH⁺ expérimental = 418,20 ; M théorique = 417,462

2) N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)thiourée

Le composé 4-[4-(3-fluoro-4-isothiocyanatophénoxy)phényl]-2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazole obtenu précédemment (2,58 g, 0,0062 mol) est solubilisé à 23° C dans 50 ml d'un mélange de solvants dichlorométhane/méthanol/tétrahydrofurane 6/3/1. On refroidit à 0° C puis on fait buller de l'ammoniac gazeux jusqu'à saturation. On laisse l'agitation trente minutes à cette température puis on revient à température ambiante et laisse agiter encore trente minutes. Le milieu réactionnel est évaporé au rotavapor puis le solide obtenu est trituré dans un mélange d'éther isopropylique et d'alcool isopropylique (5:5). Le solide obtenu est filtré puis recristallisé dans un minimum d'alcool isopropylique à chaud. On laisse refroidir puis on filtre. On obtient une poudre de couleur marron clair avec un rendement de 42 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 5,08 (s, 2H) ; 6,79-7,82 (m, 15H) ; 9,26 (s, 1H) ; 12,4 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 435,20 ; M théorique = 434,493 ; Point de fusion : 171-173° C

15 **Exemple 7 : N-isopropyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée**

Un mélange contenant de la 4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}aniline (0,2 g, 0,56 mmol) et de l'isopropylisocyanate (0,155 g, 1,8 mmol) dans 3 ml de diméthylformamide est chauffé à 100° C pendant deux heures puis agité à température ambiante pendant deux heures. On rajoute 20 ml d'eau et 30 ml d'acétate d'éthyle. On extrait puis on lave la phase organique avec une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation à sec, l'huile obtenue est triturée à l'isopentane. Après filtration puis séchage, le solide obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant dichlorométhane-éthanol-ammoniaque 96/2/2) et on obtient une poudre de couleur crème rosée avec un rendement de 20 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,07 (d, 6H) ; 3,74 (m, 1H) ; 5,06 (s, 2H) ; 5,93 (m, 1H) ; 6,91-7,74 (m, 14H) ; 10,19 (s, 1H) ; 12,4 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 443,20 ; M théorique = 442,516 ; Point de fusion : 184-186° C

Exemple 8 : N-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)-N'-phénylurée

Un mélange contenant de la 4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}aniline (0,2 g, 0,56 mmol) et du phénylisocyanate (0,136 g, 1,12 mmol) dans 3 ml de diméthylformamide est chauffé à 100° C pendant deux heures. On revient à température ambiante puis on rajoute 20 ml d'eau et 30 ml d'acétate d'éthyle. On extrait puis on lave la phase organique avec une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée à sec. Le solide obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane-éthanol-ammoniaque 96-2-2) pour obtenir une poudre de couleur blanche avec un rendement de 21 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 5,08 (s, 2H) ; 6,94-7,77 (m, 19H) ; 8,52 (m, 2H) ; 12,4 (sé, 1H).

MH⁺ expérimental = 477,20 ; M théorique = 476,534 ; Point de fusion : 146-148° C

Exemple 9 : N-(4-méthylbenzyl)-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée

Un mélange contenant de la 4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}aniline (0,2 g, 0,56 mmol) et du 4-méthylbenzylisocyanate (0,17 g, 1,12 mmol) dans 3 ml de diméthylformamide est chauffé à 100° C pendant deux heures. On revient à température ambiante puis on rajoute 20 ml d'eau et 30 ml d'acétate d'éthyle. On extrait puis lave la phase organique avec une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée à sec. Le solide obtenu est agité dans 5 ml d'un mélange de solvants tel que éther éthylique/acétate d'éthyle/isopropanol 6/3/1. Le solide obtenu est filtré puis séché. On obtient une poudre de couleur crème avec un rendement de 21 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 4,16-4,25 (m, 2H) ; 5,07 (s, 2H) ; 6,31-6,52 (m, 1H) ; 6,91-7,75 (m, 20H) ; 8,52 (m, 1H) ; 10,18 (s, 1H) 12,4 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 477,20 ; M théorique = 476,534 ; Point de fusion : 146-148° C

Exemple 10 : trifluoroacétate de N-éthyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée

Un mélange contenant de la 4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}aniline (0,2 g, 0,56 mmol) et de l'éthylisocyanate (0,066 ml, 0,84 mmol) dans
5 3 ml de tétrahydrofurane est agité pendant un jour à température ambiante. On rajoute de la résine aminométhylpolystyrène EHL (Novabiochem, 200-400 mesh, 2 % DVB) (200 mg, environ 1 mmol) et laisse agiter pendant trois heures. On filtre sur fritté puis on concentre le filtrat au rotavapor. Après passage du résidu obtenu sur colonne de silice RP18 (éluant acétonitrile /acide trifluoroacétique 0,1N 5:5), on obtient un solide
10 sous forme de gomme marron avec un rendement de 16 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 0,96-1,03 (m, 3H) ; 3,2-4,2 (mé, 1H) ; 3,60 (m, 2H) ; 5,29 (s, 2H) ; 6,11 (sé, 1H) ; 6,95-7,89 (m, 14H) ; 8,48 (s, 1H) ; 12-15 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 429,20 ; M théorique = 428,90

Exemple 11 : chlorhydrate de N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)sulfamide

1) tert-butyl {[(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)amino]sulfonyl}carbamate

A 0° C, on solubilise le composé 2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}aniline (1,5 g, 4 mmol) et la triéthylamine (0,63 ml, 4,52 mmol) dans 10 ml de
20 dichlorométhane. On rajoute à cette solution à 0° C un mélange contenant le chlorure de sulfonyl isocyanate (0,623 g, 4,40 mmol) et du tert-butanol (0,325 g, 4,40 mmol) dans 10 ml de dichlorométhane. On revient à température ambiante puis on agite pendant deux heures. Après évaporation du solvant, le solide obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane-méthanol : 95-5). On obtient après lavage dans le
25 dichlorométhane puis filtration, une poudre de couleur jaune avec un rendement de 75 %.

2) chlorhydrate de N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)sulfamide

A température ambiante, on fait buller jusqu'à saturation de l'acide chlorhydrique gazeux à un mélange contenant le tert-butyl {[2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)amino]sulfonyl}carbamate (1,66 g, 2,9 mmol) isolé
5 précédemment dans un mélange de solvants tel que l'acétate d'éthyle/éthanol (3/1). On filtre le précipité puis on lave à l'éther isopropylique et isopropanol. Après séchage, on obtient un solide sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 80 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 5,43 (s, 2H) ; 6,87-8,09 (m, 15H) ; 9,01 (s, 1H) ; 12,4 (sé,
10 2H)

MH⁺ expérimental = 455,10 ; M théorique = 454,48 ; Point de fusion : 185-187° C

Exemple 12 : N''-cyano-N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)guanidine

Dans un tube en verre scellé adapté au chauffage micro-ondes, on chauffe à 75° C dans
15 un four à micro-ondes (Biotage, Emrys Optimiser) pendant 900 secondes, le composé 2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}aniline (0,1 g, 0,27 mmol) et du dicyanamide de sodium (37 mg, 0,4 mmol) dans 2,5 ml de diméthylformamide et 0,5 ml d'acide chlorhydrique 1N. On évapore à sec. Après passage du résidu obtenu sur colonne de silice (éluant dichlorométhane/éthanol 93/7),
20 on obtient un solide sous forme de poudre blanche avec un rendement de 31 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 5,07 (s, 2H) ; 6,82-7,81 (m, 15H) ; 8,72 (s, 1H) ; 12,40 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 443,20 ; M théorique = 442,452 ; Point de fusion : 139-141° C

Exemple 13 : N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)-N''-nitroguanidine

1) N'-nitrohydrazinecarboximidamide

On ajoute, goutte à goutte, le composé hydrate d'hydrazine (1,05 ml, 21,6 mmol) dans
5 une solution chauffée à 55° C contenant le composé nitroguanidine (2 g, 19,2 mmol)
dans 25 ml d'eau. On agite pendant quinze minutes jusqu'à obtention d'un milieu
réactionnel limpide jaune orangé. Après refroidissement, on rajoute 2 ml d'acide
chlorhydrique à 37 %. Le milieu réactionnel est filtré puis le solide obtenu lavé à l'eau
glacée. Le solide est ensuite recristallisé dans un minimum d'eau pour donner après
10 filtration une poudre blanche avec un rendement de 35 %. Point de fusion : 187-189° C.

2) 3,5-diméthyl-N'-nitro-1H-pyrazole-1-carboximidamide

2,7 ml d'acide acétique et de 2,4-pentadione (0,785 mg, 7,83 mmol) sont ajoutés dans un
mélange chauffé au reflux contenant le composé N'-nitrohydrazinecarboximidamide
isolé précédemment (0,5 g, 4,20 mmol) dans 15 ml d'eau. On revient à température
15 ambiante puis on filtre. Le solide obtenu est lavé avec du dichlorométhane. On obtient
un solide sous forme de poudre blanche avec un rendement de 89 %.

MH⁺ expérimental = 184,10 ; M théorique = 183,17

3) N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)-N''-nitroguanidine

20 Dans un tube en verre scellé adapté au chauffage micro-ondes, on chauffe à 150° C dans
un four à micro-ondes (Biotage, Emrys Optimiser) pendant 2700 secondes, la 2-fluoro-
4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}aniline (0,6 g, 1,6 mmol) et la
3,5-diméthyl-N'-nitro-1H-pyrazole-1-carboximidamide (0,296 g, 1,6 mmol) dans 5 ml
de méthanol. On évapore à sec. Après passage du résidu obtenu sur colonne de silice
25 (éluant dichlorométhane/éthanol 98/2), on obtient un solide sous forme de poudre
blanche.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 5,08 (s, 2H) ; 6,86-7,83 (m, 13H) ; 8,2-9,5 (m, 3H) ;
12,40 (sé, 1H)

MH+ expérimental = 463,20 ; M théorique = 462,439 ; Point de fusion : 193-195° C

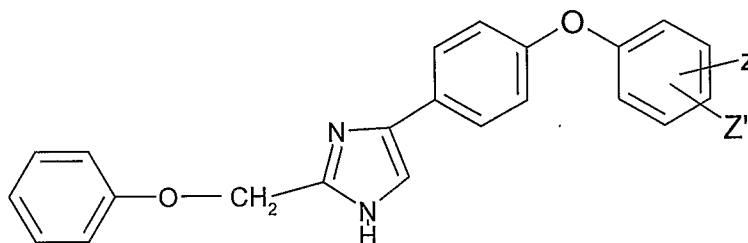
Etude pharmacologique

L'activité anti-proliférative des composés de la présente invention est déterminée en appliquant la procédure expérimentale suivante :

- 5 Les différentes lignées cellulaires sont incubées à 37° C dans une atmosphère contenant 5 % de CO₂ (incubateurs Format Scientifique) dans du DMEM (milieu Eagle modifié par Dulbecco) à 4,5 g/l de glucose auquel on a rajouté 10 % de sérum de veau inactivé par la chaleur, 50 U/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 2 mM de glutamine (Gibco).
- 10 L'inhibition de la prolifération cellulaire est mesurée par le test colorimétrique au WST (sel de tetrazolium, Boehringer Mannheim, Meylan, France). Les cellules sont ensemencées dans des microplaques 96 puits (TPP) à raison de 1300 cellules par puits pour les DU145, et 1200 pour les MIA-Pa-Ca-2 dans 95 µl de milieu de culture. 24 heures après l'ensemencement, 5 µl de drogues sont rajoutés à différentes
- 15 concentrations (le produit est dissous dans du DMA à 10⁻³M puis il est dilué dans du milieu de culture). Les concentrations finales vont de 500 nM à 0,97 nM. Après 72 heures d'incubation, on rajoute 10 µl de WST par puits et la détermination de l'absorbance s'effectue à 450 nm 2 heures après (Victor, Perkin Elmer).

- Chaque expérience est effectuée deux fois et est le résultat de la mesure de l'absorbance
- 20 de huit puits. Pour chaque produit, la mesure de l'IC₅₀ correspondant à la concentration du produit qui entraîne 50 % d'inhibition de la croissance cellulaire, est déterminée par un calcul de régression linéaire (déviation linéaire, déviation de la linéarité et différence entre les expériences, programme de calcul TSAR) sur la partie linéaire de la sigmoïde.

Les valeurs de IC₅₀ obtenues sont de l'ordre 20 nM ou inférieures, et pour certains des composés elles varient de 1 nM à 10 nM.

REVENDICATIONS**1. Composé de formule générale (I)**

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

- 5 Z' représente l'atome d'hydrogène ou le radical halo ;

Z représente un radical de formule $\text{-NH-X-NR}_1\text{R}_2$;

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle, phényle éventuellement substitué par un radical $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle, ou benzyle éventuellement substitué sur le cycle par un radical $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle ;

X représente $\text{-SO}_2\text{-}$ ou $\begin{array}{c} \text{— C —} \\ \parallel \\ \text{Y} \end{array}$;

- 10 Y représente S, O, CH-R ou N-R ;

R représente -CN ou -NO_2 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

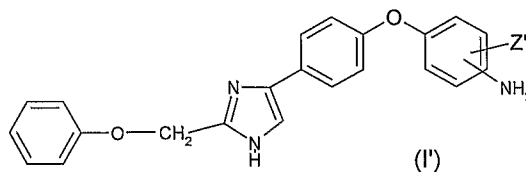
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 et R_2 représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle.

- 3.** Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que R_1
15 représente l'atome d'hydrogène et R_2 l'atome d'hydrogène ou un radical $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle.

4. Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X représente -C(Y)- et Y représente S, O, CH-R ou N-R.
5. Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X représente -C(Y)- et Y représente S, O ou N-R.
- 5 6. Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X représente -C(Y)- et Y représente S ou N-R et R représente -CN.
7. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que X représente -SO₂.
8. Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que Z est en
10 position para.
9. Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que Z' est en position méta.
10. Composé selon la revendication 9, caractérisé en ce que Z' représente le radical halo et de préférence fluoro.
- 15 11. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il répond à l'une des formules suivantes :
- N-(4-méthylphényl)-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy} phényl)urée ;
- trifluoroacétate de N-butyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy} phényl)urée ;
20
- N-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy} phényl)urée ;
- N-éthyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy} phényl)thiourée ;
- N-éthyl-N'-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy} phényl)thiourée ;
- 25 - N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy} phényl)thiourée ;

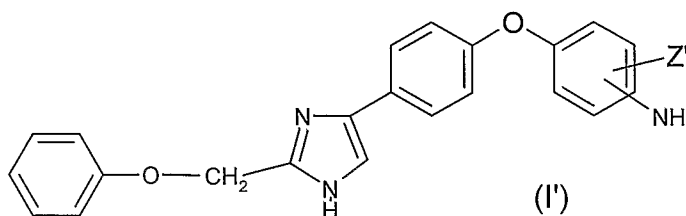
- N-isopropyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée ;
 - N-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)-N'-phénylurée ;
 - N-(4-méthylbenzyl)-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée ;
 - 5 - trifluoroacétate de N-éthyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée ;
 - chlorhydrate de N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)sulfamide ;
 - N''-cyano-N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)guanidine ;
 - 10 - N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)-N''-nitroguanidine.
- 12.** Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il répond à l'une des formules suivantes :
- 15 - N-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)urée ;
 - N-éthyl-N'-(4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)thiourée ;
 - N-éthyl-N'-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)thiourée ;
 - N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)thiourée ;
 - 20 - chlorhydrate de N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)sulfamide ;
 - N''-cyano-N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)guanidine ;
 - N-(2-fluoro-4-{4-[2-(phénoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl]phénoxy}phényl)-N''-nitroguanidine.
 - 25

13. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications précédentes et dans laquelle R_2 représente l'atome d'hydrogène, R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6) alkyle, phényle éventuellement substitué ou benzyle éventuellement substitué, X représente le radical $-C(Y)-$ et Y un atome d'oxygène ou de soufre, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I')

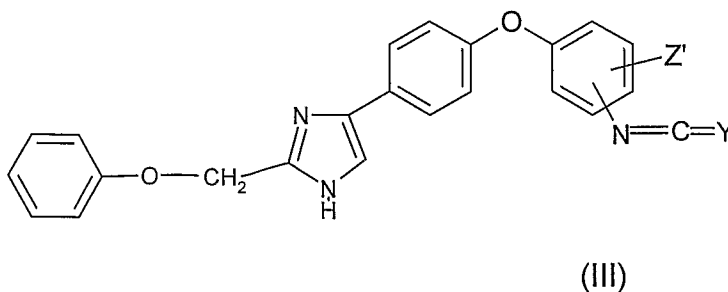


dans laquelle Z' est tel que défini à la revendication 1, avec un composé isocyanate ou isothiocyanate de formule $R_1N=C=Y$ dans laquelle R_1 et Y ont la signification indiquée ci-dessus.

14. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 12 et dans laquelle R_1 et R_2 sont des atomes d'hydrogène, X représente le radical $-C(Y)-$ et Y un atome d'oxygène ou de soufre, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir du (thio)phosgène de formule $Cl_2C=Y$ dans un solvant inerte sur le composé de formule (I')



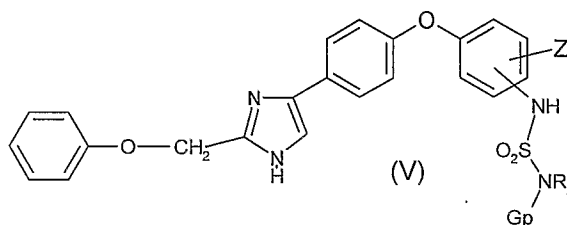
dans laquelle Z' est tel que défini à la revendication 1, pour former le dérivé iso(thio)cyanate de formule générale (III)



étape suivie d'une condensation d'ammoniac gazeux dans un solvant pour former le composé de formule générale (I).

15 15. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 12 et dans laquelle R_1 représente l'atome d'hydrogène, R_2 l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et X représente un radical $-SO_2-$, procédé caractérisé en ce que

- l'on fait réagir un composé de formule (I') tel que défini à la revendication 14, avec un halogénure de sulfonyle de formule $GpNR_2-SO_2-Hal$ dans laquelle Gp est un groupe protecteur pour la fonction amine et Hal représente un radical halo, pour former le composé (V)

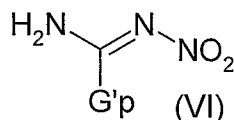


10

dans laquelle Z' est tel que défini à la revendication 1,

- composé (V) ainsi formé qui est déprotégé pour former le composé (I).

15 16. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 12 et dans laquelle R_1 et R_2 sont des atomes d'hydrogène et X représente un radical $-C(Y)-$ et Y le radical $N-NO_2$, procédé caractérisé en ce que l'on chauffe au reflux d'un solvant, un dérivé nitré de formule générale (VI)



dans laquelle $G'p$ est un groupe partant, avec le composé de formule générale (I') tel que défini à la revendication 14.

20 17. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 12 et dans laquelle R_1 et R_2 sont des atomes d'hydrogène et X représente un radical $-C(Y)-$ et Y le radical $N-CN$, procédé caractérisé en ce que l'on condense le sel de

sodium de dicyanamide avec un composé de formule (I') tel que défini à la revendication 14, au reflux d'un solvant.

18. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 12, en association avec un support
5 pharmaceutiquement acceptable.

19. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 12, pour la préparation d'un médicament anti-tumoral.

20. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 12, pour la préparation d'un médicament destiné à inhiber la polymérisation de la tubuline.

10 21. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 12, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les maladies rhumatismales et/ou inflammatoires.

22. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 12, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter la goutte.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2007/000706

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D233/54 A61K31/4164 A61P29/00 A61P35/00 A61P19/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 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 03/075921 A2 (TRANSTECH PHARMA INC [US]; MJALLI ADNAN M M [US]; ANDREWS ROBERT C [US]) 18 September 2003 (2003-09-18) abstract; claims 1-3,6,20-3,34,41	1-18,21
A	WO 2004/106307 A2 (SOD CONSEILS RECH APPLIC [FR]; BIGG DENNIS [FR]; LIBERATORE ANNE-MARIE) 9 December 2004 (2004-12-09) cited in the application page 1, line 5 - page 4, line 5	1-22

☐ 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

6 September 2007

Date of mailing of the international search report

21/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/000706

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03075921	A2	18-09-2003	
		AU 2003217943 A1	22-09-2003
		CA 2476594 A1	18-09-2003
		CN 1633290 A	29-06-2005
		EP 1482931 A2	08-12-2004
		JP 2005525378 T	25-08-2005
WO 2004106307	A2	09-12-2004	
		AU 2004242820 A1	09-12-2004
		BR PI0410623 A	20-06-2006
		CA 2527192 A1	09-12-2004
		EP 1638943 A2	29-03-2006
		JP 2007501267 T	25-01-2007
		KR 20060015301 A	16-02-2006
		MX PA05012679 A	08-02-2006
		US 2007066542 A1	22-03-2007

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000706

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D233/54 A61K31/4164 A61P29/00 A61P35/00 A61P19/00

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

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

C07D 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 03/075921 A2 (TRANSTECH PHARMA INC [US]; MJALLI ADNAN M M [US]; ANDREWS ROBERT C [US]) 18 septembre 2003 (2003-09-18) abrégé; revendications 1-3,6,20-3,34,41	1-18,21
A	WO 2004/106307 A2 (SOD CONSEILS RECH APPLIC [FR]; BIGG DENNIS [FR]; LIBERATORE ANNE-MARIE) 9 décembre 2004 (2004-12-09) cité dans la demande page 1, ligne 5 - page 4, ligne 5	1-22



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



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 septembre 2007

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/09/2007

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

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

Fonctionnaire autorisé

Marzi, Elena

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000706

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03075921 A2	18-09-2003	AU 2003217943 A1	22-09-2003
		CA 2476594 A1	18-09-2003
		CN 1633290 A	29-06-2005
		EP 1482931 A2	08-12-2004
		JP 2005525378 T	25-08-2005
WO 2004106307 A2	09-12-2004	AU 2004242820 A1	09-12-2004
		BR PI0410623 A	20-06-2006
		CA 2527192 A1	09-12-2004
		EP 1638943 A2	29-03-2006
		JP 2007501267 T	25-01-2007
		KR 20060015301 A	16-02-2006
		MX PA05012679 A	08-02-2006
		US 2007066542 A1	22-03-2007