

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 18.12.06.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 20.06.08 Bulletin 08/25.

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

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : SOCIETE DE CONSEILS DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFI-
QUES SCRAS Société par actions simplifiée — FR.

72 Inventeur(s) : POITOUT LYDIE et BRAULT VALERIE.

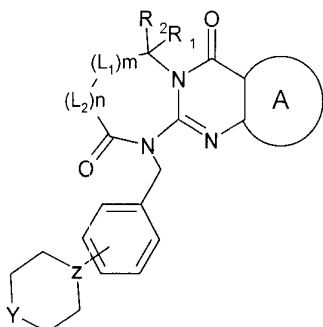
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : IPSEN - S.C.R.A.S..

54 DERIVES D'IMIDAZO, PYRIMIDO ET DIAZEPINE PYRIMIDINE-DIONE ET LEUR UTILISATION COMME
MEDICAMENT.

57 La présente demande a pour objet de nouveaux déri-
vés d'imidazo, pyrimido et diazépine-pyrimidine-dione de
formule générale

intéressants pour traiter les états pathologiques et les mala-
dies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des cannabi-
noïdes sont impliqués. L'invention concerne également des
compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits
et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.



dans laquelle R₁, R₂, L₁, L₂, Y, Z et A représentent di-
vers groupes variables. Ces produits ont une bonne affinité
pour certains sous-types de récepteurs de cannabinoïdes,
en particulier les récepteurs CB2. Ils sont particulièrement



**Dérivés d'imidazo, pyrimido et diazépine pyrimidine-dione
et leur utilisation comme médicament**

La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés d'imidazo, pyrimido et diazépine pyrimidine-dione. Ces produits ont une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs de cannabinoïdes, en particulier les récepteurs CB2. Ils sont particulièrement intéressants pour traiter les états pathologiques et les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des cannabinoïdes sont impliqués. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.

10 Les cannabinoïdes sont des composants psychoactifs présents dans le cannabis Indien (*Cannabis sativa*) incluant près de 6 molécules différentes, dont la plus représentée est le delta-9-tétrahydrocannabinol. La connaissance de l'activité thérapeutique du cannabis remonte aux anciennes dynasties chinoises dans lesquelles, il y a 5000 ans, le cannabis était utilisé pour le traitement de l'asthme, des migraines et de désordres gynécologiques. C'est en 1850 que les extraits de cannabis sont reconnus et inclus dans la pharmacopée américaine.

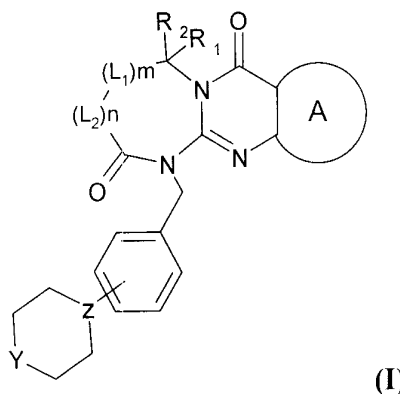
Les cannabinoïdes sont connus pour avoir différents effets sur de nombreuses fonctions et organes, les plus importantes étant sur le système nerveux central et sur le système cardiovasculaire. Ces effets incluent des altérations de la mémoire, de l'euphorie et de la sédation. Les cannabinoïdes augmentent également le pouls et modifient la pression artérielle systémique. Les effets périphériques liés à la constriction bronchique, l'immunomodulation et l'inflammation ont également été observés. Plus récemment, il a été montré que les cannabinoïdes modulaient les réponses immunitaires cellulaires et humorales et possédaient des propriétés anti-inflammatoires. En dépit de l'ensemble de ces propriétés, l'utilisation thérapeutique des cannabinoïdes est controversée pour ses effets psychoactifs (cause de dépendance) mais également pour ses effets secondaires multiples non encore complètement caractérisés. Bien que de nombreux travaux aient été réalisés dans ce domaine depuis les années 1940, peu d'informations existaient sur la caractérisation de récepteurs aux cannabinoïdes, sur l'existence de ligands endogènes et jusqu'il y a peu de temps sur des produits sélectifs d'un sous-type de récepteur particulier.

Deux récepteurs aux cannabinoïdes ont été identifiés et clonés, CB1 et CB2. CB1 est exprimé de façon prédominante dans le système nerveux central alors que CB2 est exprimé dans les tissus périphériques, principalement au niveau du système immunitaire. Ces deux récepteurs sont des membres de la famille des récepteurs couplés aux protéines G et leur inhibition est liée à l'activité de l'adénylate cyclase.

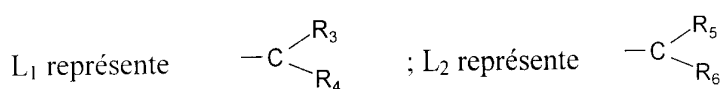
Sur la base de toutes ces informations, il existe un besoin pour des composés capables de moduler sélectivement les récepteurs aux cannabinoïdes et donc les pathologies associées à de tels récepteurs. Ainsi, des modulateurs CB2 offrent une approche unique de pharmacothérapie contre les désordres immunitaires, l'inflammation, l'ostéoporose, l'ischémie rénale et d'autres états pathologiques. Il y a un intérêt considérable de développer des analogues de cannabinoïdes possédant une forte affinité pour le récepteur CB2. Des analogues de cannabinoïdes qui modulent spécifiquement le récepteur CB2, directement ou indirectement peuvent produire des effets cliniquement utiles sans affecter le système nerveux central fournissant ainsi une approche thérapeutique rationnelle pour une grande variété d'états pathologiques.

Les nouveaux composés de cette invention modulent l'activité de CB2 et sont donc par conséquent utiles pour le traitement et la prévention des états pathologiques et des maladies associées à l'activité des récepteurs cannabinoïdes comme, mais de manière non limitative, les désordres de prolifération cellulaire comme le cancer, les désordres immunitaires, l'inflammation, la douleur, l'ostéoporose, l'athérosclérose, l'épilepsie, la nausée associée aux traitements en chimiothérapie, la fibrose, les désordres gastro-intestinaux, les maladies neurodégénératives incluant la sclérose multiple et la dyskinésie, la maladie de Parkinson, la chorée d'Huntington, la maladie d'Alzheimer mais aussi pour prévenir ou guérir les maladies associées avec la fonction motrice comme le syndrome de Tourette, de fournir une neuroprotection.

L'invention a donc pour objet des composés de formule générale (I)



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



- 5 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, halo, (C_1-C_8) alkyle, (C_1-C_8) haloalkyle, (C_2-C_8) alkényle, (C_2-C_8) alkynyle, (C_3-C_8) cycloalkyle, (C_3-C_7) hétérocycloalkyle, (C_1-C_6) alkoxy-
 10 ou bien un radical $-(CH_2)_p-R_7$, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, hydroxy, oxo, amino, carboxamide, (C_1-C_6) alkylcarbonyle, (C_1-C_8) alkyle, (C_1-C_8) haloalkyle, (C_1-C_8) alkoxy, (C_1-C_8) haloalkoxy, aryle ou aryloxy ;

ou bien R_1 et R_2 , R_3 et R_4 , ou R_5 et R_6 forment ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont rattachés, un radical (C_3-C_8) cycloalkyle, (C_3-C_7) hétérocycloalkyle,
 15 indanyle, tétrahydronaphthyle ou décahydronaphthyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, hydroxy, (C_1-C_8) alkyle, (C_1-C_8) haloalkyle, (C_1-C_6) alkoxy ;

ou bien enfin les radicaux R_3 et R_4 forment ensemble, avec les radicaux voisins R_1 et R_2 d'une part ou bien R_5 et R_6 d'autre part, un radical cycloalkényle, hétérocycloalkényle,
 20 aryle ou hétéroaryle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs

substituants identiques ou différents choisis parmi halo, nitro, hydroxy, amino, carboxamide, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, (C₁-C₈)alkyle, (C₁-C₈)haloalkyle, (C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)haloalkoxy;

p représente 1, 2, 3 ou 4 ;

- 5 R₇ représente un radical -C(O)-O-(C₁-C₈)alkyle, -C(O)-NR_NR'_N, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₇)hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, hydroxy, amino, (C₁-C₈)alkyle, (C₁-C₈)haloalkyle, (C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)haloalkoxy ou aralkyloxy ;

- 10 R_N et R'_N représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₈)alkyle, (C₁-C₈)haloalkyle, (C₂-C₈)alkènyle, (C₂-C₈)alkynyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₇)hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle ;

ou bien R_N et R'_N forment ensemble un radical (C₃-C₇)hétérocycloalkyle ;

Z représente un atome d'azote ou un radical -CH- ;

- 15 Y représente un atome d'oxygène, un radical -CHR₈ ou -NR₈ ;

R₈ représente un atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)alkyle ou (C₁-C₆)haloalkyle ;

- A représente un cycle mono- ou bi-cyclique condensé, insaturé, aromatique ou non-aromatique, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, S et N, et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi : halo, nitro, cyano, oxy, -X_A-Y_A, et
20 aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi : halo, (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)haloalkyle ;

X_A représente une liaison covalente, -O-, -S-, -C(O)-, -NR_N-C(O)-, -C(O)-NR_N-, -C(O)-O-, -SO₂- ou -SO₂NH- ;

- 25 Y_A représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)alkyle ou (C₁-C₆)haloalkyle ;

R''_N représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)alkyle ;

m représente 0 ou 1 ; n représente 0 ou 1 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

Dans les définitions indiquées ci-dessus, l'expression halo représente le radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, de préférence chloro, fluoro ou bromo. L'expression (C₁-C₈)alkyle représente un radical alkyle ayant de 1 à 8 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, neopentyle, hexyle ou isohexyle, heptyle ou octyle. L'expression (C₁-C₆)alkyle, représente un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, tel que défini ci-dessus.

Par (C₂-C₈)alkènyle, on entend un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié comptant de 2 à 8 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison), comme par exemple vinyle, allyle, propènyle, butènyle, pentènyle, hexènyle ou heptènyle. Par (C₂-C₈)alkynyle, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 2 à 8 atomes de carbone et présentant au moins une double insaturation (triple liaison) comme par exemple un radical éthynyle, propargyle, butynyle ou pentynyle.

Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome d'halogène (halo); dans le cas de plusieurs radicaux halo, ces derniers peuvent être identiques comme par exemple trifluorométhyle ou différents. Le terme alkyl-carbonyle (ou alkyl-C(O)-) désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus par exemple méthylcarbonyle, éthylcarbonyle, butylcarbonyle.

Le terme alkoxy désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentyloxy. Par haloalkoxy, on entend un radical alkoxy dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome d'halogène (halo) ; dans le cas de plusieurs radicaux halo, ces derniers peuvent être identiques comme par exemple trifluorométhoxy ou différents. Par alkoxy-alkyle, on entend un radical dans lequel les

radicaux alkoxy et alkyle sont tels que définis ci-dessus comme par exemple méthoxy-éthyle, méthoxy-méthyle, éthoxy-éthyle. Le terme alkylthio désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthylthio, éthylthio. Par alkylthio-alkyle, on entend un radical dans lequel les radicaux alkylthio et alkyle sont tels que définis ci-dessus comme par exemple méthylthio-éthyle, méthylthio-méthyle, éthylthio-éthyle.

Le terme (C₃-C₈)cycloalkyle désigne un système monocyclique carboné saturé comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, à savoir les cycles cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle ou cyclooctyle. L'expression (C₃-C₇)hétérocycloalkyle désigne un système saturé monocyclique ou bicyclique condensé contenant de 3 à 7 atomes de carbone et au moins un hétéroatome. Ce radical peut contenir plusieurs hétéroatomes identiques ou différents. De préférence, les hétéroatomes sont choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote. Comme exemple d'hétérocycloalkyle, on peut citer les cycles suivants : azétidine, pyrrolidine, imidazolidine, pyrrazolidine, isothiazolidine, thiazolidine, isoxazolidine, oxazolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine, azépane (azacycloheptane), tétrahydrofurane (radical tétrahydrofuryle), tétrahydropyrane, dioxane, dioxolane ou tétrahydrothiophène (radical tétrahydrothiényle).

Le terme (C₃-C₈)cycloalkényle désigne un système monocyclique carboné insaturé comprenant de 3 à 8 atomes de carbone et une double liaison, comme par exemple cyclopentényle ou cyclohexényle. Le terme (C₃-C₇)hétérocycloalkényle désigne un système monocyclique carboné insaturé comprenant de 3 à 7 atomes de carbone, une double liaison carbone-carbone et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène comme par exemple tétrahydropyridine, tétrahydropyrimidine, dihydrofurane, dihydropyrrole, dihydrofurane ou dihydrothiophène.

L'expression aryle représente un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, comme par exemple le radical phényle, naphtyle, fluorényle ou anthryle. L'expression hétéroaryle désigne un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, avec au moins un cycle contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène. Comme exemple

de radical hétéroaryle, on peut citer les radicaux suivants : pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, triazolyle, thiadiazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, pyridazinyle, quinolyle, isoquinolyle, quinoxalinyle, indolyle, benzotriazolyle, benzothiazolyle, benzoxadiazole, carbazolyle, phénoxazinyle, thiéno-pyridinyle (thiéno[2,3-b]pyridine, thiéno[3,2-b]pyridine, thiéno[2,3-c]pyridine, thiéno[3,2-c]pyridine, thiéno[3,4-b]pyridine, thiéno[3,4-c]pyridine), thiéno-pyrazinyle (thiéno[2,3-b]pyrazine, thiéno[3,4-b]pyrazine), thiényle, benzothiényle, furyle, benzofuryle, dihydrobenzofuryle, thioxanthényle, pyranyle, benzopyranyle, dibenzopyrazinyle, acridinyle.

Le terme aryloxy désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle est tel que défini ci-dessus : comme exemple de aryloxy, on peut citer phénoxy ou naphtyloxy. Le terme aralkoxy (aralkyl-oxy ou aryl-alkoxy) désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle et alkoxy sont tels que définis ci-dessus, comme par exemple benzyloxy ou phénéthylloxy. Le terme aralkylthio (ou aryl-alkylthio) désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle et alkylthio sont tels que définis ci-dessus, comme par exemple benzylthio.

L'expression radical mono- ou bi-cyclique condensé, insaturé, aromatique, peut être illustrée soit par le radical aryle tel que défini ci-dessus lorsque ledit radical aromatique ne contient pas d'hétéroatome, soit par le radical hétéroaryle tel que défini ci-dessus lorsque ledit radical aromatique contient au moins un hétéroatome.

L'expression radical mono- ou bi-cyclique condensé, insaturé, non-aromatique, et ne contenant aucun hétéroatome, peut être illustrée par cyclopentényle ou cyclohexényle.

L'expression radical mono- ou bi-cyclique condensé, insaturé, non-aromatique et contenant au moins un hétéroatome, peut être illustrée par les radicaux hétéroaryle tels que définis ci-dessus et dans lesquels au moins une double liaison est hydrogénée. On peut ainsi citer comme exemple les radicaux associés aux cycles suivants : dihydroindolyle, dihydrothiophène (2,5-dihydrothiophène, 2,3-dihydrothiophène), tétrahydropyridine (2,3,4,5-tétrahydropyridine, 1,2,3,6-tétrahydropyridine, 1,2,3,4-tétrahydropyridine), tétrahydro-thiéno-pyridine (4,5,6,7-tétrahydro-thiéno[3,2-b]pyridine, 4,5,6,7-tétrahydro-thiéno[2,3-c]pyridine, 4,5,6,7-tétrahydro-

thiéno[3,2-c]pyridine), tétrahydropyrimidine (2,3,4,5-tétrahydropyrimidine, 1,2,3,4-tétrahydropyrimidine, 1,4,5,6-tétrahydropyrimidine), tétrahydrobenzothiophène (4,5,6,7-tétrahydro-1-benzothiophène), dihydrocyclopentathiophène (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophène, benzodioxole, dihydro-benzodioxine.

- 5 La présente invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule I telle que définie ci-dessus caractérisés en ce que A représente un cycle choisi parmi : phényle, naphtyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, benzothiényle, benzofuryle, thiéno-pyridinyle, indolyle et tétrahydrobenzo-thiényle.

- La présente invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule I telle
10 que définie ci-dessus caractérisés en ce que A est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi : halo, nitro, $-X_A-Y_A$, et phényle ;

X_A représente une liaison covalente, -O- ou -C(O) ;

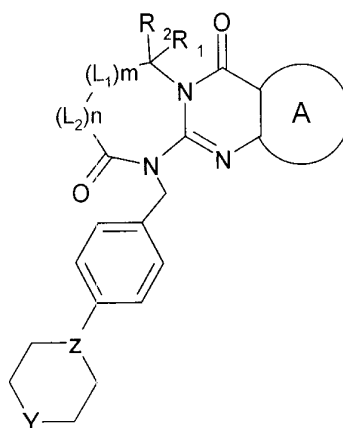
- Y_A représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle ou
15 (C_1-C_6) haloalkyle.

De manière très préférentielle, A représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux (C_1-C_6) alkyle ou (C_1-C_6) alkoxy identiques ou différents.

- La présente invention a plus particulièrement pour objet également des composés de formule I telle que définie ci-dessus caractérisés en ce que Z représente un atome
20 d'azote.

La présente invention a plus particulièrement pour objet également des composés de formule I telle que définie ci-dessus caractérisés en ce que Y représente le radical $-NR_8$ et R_8 représente un radical (C_1-C_6) alkyle.

- La présente invention a plus particulièrement pour objet également des composés de
25 formule I telle que définie ci-dessus caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule suivante :



La présente invention a plus particulièrement pour objet également des composés de formule I telle que définie ci-dessus caractérisés en ce que n représente 0.

La présente invention a plus particulièrement pour objet également des composés de
5 formule I telle que définie ci-dessus caractérisés en ce que m représente 0.

La présente invention a plus particulièrement pour objet également des composés de formule I telle que définie ci-dessus caractérisés en ce que

m et n représentent 0 ;

R₁ représente l'atome d'hydrogène ;

10 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₈)alkyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₇)hétérocycloalkyle, aryle éventuellement substitué par un radical aryle, hétéroaryle, ou bien un radical -(CH₂)_p-R₇ ;

p représente 1 ou 2 ;

R₇ représente un radical (C₃-C₈)cycloalkyle ou aryle ;

15 ou bien R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont rattachés, un (C₃-C₈)cycloalkyle ou un radical indanyle.

et de manière préférentielle

R₁ représente l'atome d'hydrogène ;

R_2 représente un radical (C_1-C_8) alkyle, (C_3-C_8) cycloalkyle, tétrahydropyranyle, naphthyle, phényle éventuellement substitué par un radical phényle, thiényle, ou bien un radical $-(CH_2)_p-R_7$;

p représente 1 ou 2 ;

5 R_7 représente un radical cyclohexyle ou phényle.

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont rattachés, un (C_3-C_8) cycloalkyle ou un radical indanyle.

La présente invention a plus particulièrement pour objet également des composés de formule I telle que définie ci-dessus caractérisés en ce que m représente 1.

10 La présente invention a plus particulièrement pour objet également des composés de formule I telle que définie ci-dessus caractérisés en ce que

n représente 0 et m représente 1 ;

- soit R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ;

- soit R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ; et

15 . R_1 représente l'atome d'hydrogène ; R_2 représente un radical (C_1-C_8) alkyle, (C_3-C_8) cycloalkyle, tétrahydropyranyle, phényle, ou un radical $-(CH_2)_p-R_7$; p représente 1 ou 2 et R_7 représente un radical cyclohexyle ; ou bien

. R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical (C_1-C_8) alkyle ; ou bien

20 . R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont rattachés, un (C_3-C_8) cycloalkyle.

- soit R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ;

. R_3 représente l'atome d'hydrogène ; R_4 représente un radical (C_1-C_8) alkyle, (C_3-C_8) cycloalkyle, tétrahydropyranyle, phényle, ou un radical $-(CH_2)_p-R_7$; p représente 1 ou 2 et R_7 représente un radical cyclohexyle ; ou bien

25 . R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un radical (C_1-C_8) alkyle ; ou bien

. R₃ et R₄ forment ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont rattachés, un (C₃-C₈)cycloalkyle.

- soit les radicaux R₃ et R₄ forment ensemble, avec les radicaux voisins R₁ et R₂, un radical phényle.

- 5 La présente invention a plus particulièrement pour objet également des composés de formule I telle que définie ci-dessus caractérisés en ce que n et m représentent 1.

La présente invention a plus particulièrement pour objet également des composés de formule I telle que définie ci-dessus caractérisés en ce que

n et m représentent 1 ;

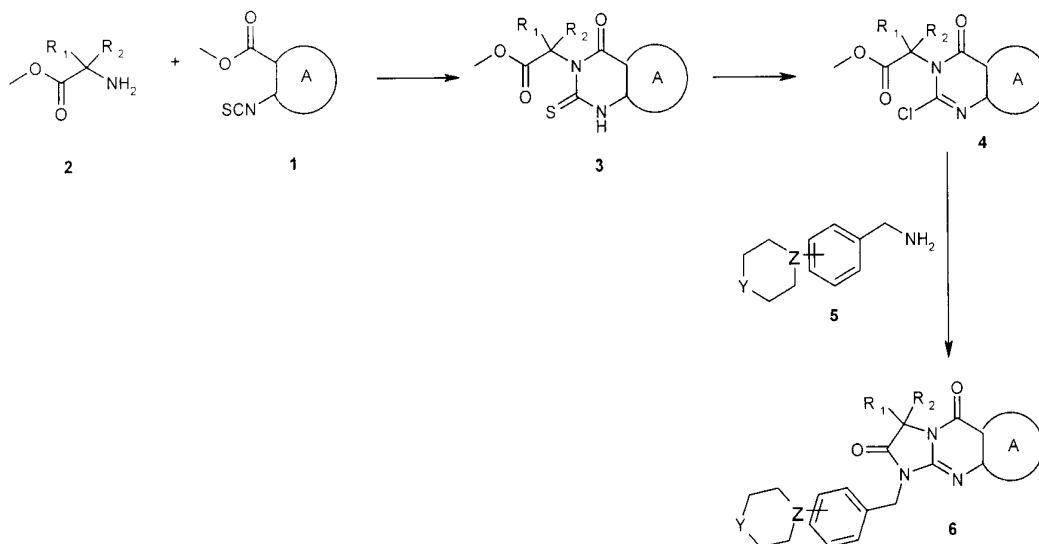
- 10 R₁, R₂, R₅ et R₆ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₈)alkyle;

R₃ et R₄ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou forment ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont rattachés, un (C₃-C₈)cycloalkyle.

- 15 Dans la présente demande, le symbole -> * correspond au point de rattachement du radical. Lorsque le site de rattachement n'est pas précisé sur le radical, cela signifie que le rattachement s'effectue sur un des sites disponibles de ce radical pour un tel rattachement.

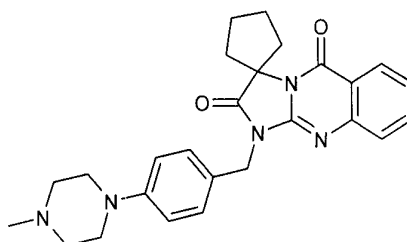
- 20 Suivant les définitions des groupes variables A, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇, les composés selon l'invention peuvent être préparés selon les procédures A à E décrites ci-dessous :

Préparation selon le schéma réactionnel A (cas où m et n représentent 0) :



Comme décrit dans le schéma A, l' α -amino-ester (2) peut réagir avec un isothiocyanate ortho-ester (1) dans un solvant polaire tel que le méthanol en présence ou non d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine à une température de 18 à 50° C, pendant 3 à 24 heures pour conduire au dérivé thioxo-pyrimidinone (3). Le dérivé (3) peut être chloré par réaction avec de l'oxychlorure de phosphore en présence ou non de pentachlorure de phosphore, à température ambiante ou chauffé sous micro-ondes à une température de 100 à 150° C. Le dérivé chloré (4) peut réagir avec l'amine (5) dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofur en présence ou non d'une base inorganique ou d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, à température ambiante ou bien chauffé sous micro-ondes à une température de 80 à 120° C pour conduire au dérivé imidazo-pyrimidine-dione (6).

Exemple A1 : chlorhydrate de 1'-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]-2'H-spiro[cyclopentane-1,3'-imidazo [2,1-b]quinazoline]-2',5'(1'H)-dione



Etape 1 : méthyl 1-(4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl) cyclopentane carboxylate

Un mélange de chlorhydrate de méthyl 1-aminocyclopentanecarboxylate (1 g), de méthyl 2-isothiocyanatobenzoate (1,18 g) et de triéthylamine (15 mL) dans le méthanol (60 ml) est agité à température ambiante pendant 20 h puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est additionné de dichlorométhane et d'eau. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 7:3 à 6:4) donne le composé attendu sous forme de poudre (1,08 g, 64 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 304,4 ; m/z = 305,2 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1,76-1,95 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 7,42 (AB, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,99 (AB, 1H), 10,8 (s, 1H).

15 Etape 2 : méthyl 1-(2-chloro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl) cyclopentanecarboxylate

A une suspension de méthyl 1-(4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl) cyclopentanecarboxylate (500 mg) dans l'oxychlorure de phosphore (2 mL) est additionné le pentachlorure de phosphore (375 mg). Le mélange est agité à température ambiante pendant 18 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné de dichlorométhane et d'eau. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile jaune, utilisée dans l'étape suivante sans purification ultérieure.

25 Etape 3 : chlorhydrate de 1'-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]-2'*H*-spiro [cyclopentane-1,3'-imidazo[2,1-*b*]quinazoline]-2',5'(1'*H*)-dione

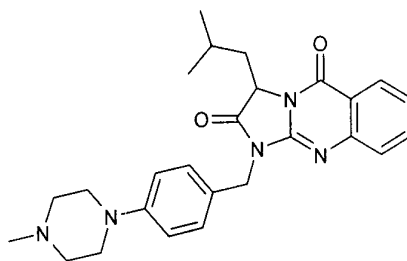
Au méthyl 1-(2-chloro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl)cyclopentanecarboxylate (520 mg) dans le THF anhydre (2 mL) placé dans un tube réactionnel "Biotage[®]", est additionné le [4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]amine (950 mg). Le tube réactionnel est scellé par une capsule, agité à température ambiante pendant 1 heure puis placé dans le micro-

onde "Biotage[®]" et chauffé sous agitation magnétique à 100° C pendant 1 heure. Le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/ méthanol 95 :5) donne le composé attendu sous forme de base libre. Le sel de chlorhydrate
 5 correspondant est formé par addition d'une solution HCl 1N dans l'éther éthylique à la solution de la base libre dans l'acétate d'éthyle. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé chlorhydrate attendu (235 mg, 27 % rendement à partir de l'étape 2).

SM/CL : MM calculée = 443,5 ; m/z = 444,3 (MH⁺)

10 RMN (¹H, 400 MHz, CDCl₃) : δ 2,07 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,90 (s, 3H), 3,61 (m, 6H), 4,06 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,77 (m, 3H), 8,24 (AB, 1H), 8,68 (AB, 1H), 13,35 (s, 1H).

Exemple A2 : chlorhydrate de 3-isobutyl-1-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]
 imidazo[2,1-*b*]quinazoline-2,5(1*H*,3*H*)-dione



15

Etape 1 : méthyl 4-méthyl-2-(4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl)
 pentanoate

Un mélange de chlorhydrate de méthyl leucinate (2 g), de méthyl 2-isothiocyanatobenzoate (2 g) et de triéthylamine (20 mL) dans le méthanol (60 ml) est
 20 agité à température ambiante pendant 24 h puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est additionné de dichlorométhane et d'eau. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane 100 % à heptane/acétate

d'éthyle 4:6) donne le composé attendu sous forme de mousse blanche (3,4 g, 92 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 306,4 ; m/z = 307,2 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 0,85 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,93 (d, 1H).

Etape 2 : méthyl 2-(2-chloro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl)-4-méthylpentanoate

A une solution de méthyl 4-méthyl-2-(4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl)pentanoate (3,4 g) dans l'oxychlorure de phosphore (20 mL) est additionné le pentachlorure de phosphore (2,5 g). Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné de dichlorométhane et d'eau. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile jaune, utilisée dans l'étape suivante sans purification ultérieure.

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 0,86 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 7,62 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 8,12 (d, 1H).

Etape 3 : chlorhydrate de 3-isobutyl-1-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]imidazo[2,1-*b*]quinazoline-2,5(1*H*,3*H*)-dione

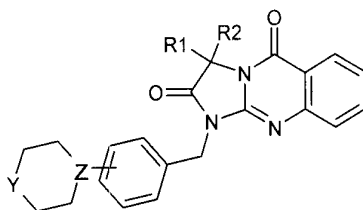
Au méthyl 2-(2-chloro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl)-4-méthylpentanoate (150 mg) dans le THF anhydre (2 mL) placé dans un tube réactionnel "Biotage[®]", est additionné le [4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]amine (194 mg). Le tube réactionnel est scellé par une capsule, agité à température ambiante pendant 1 heure puis placé dans le micro-onde "Biotage[®]" et chauffé sous agitation magnétique à 150° C pendant 1 heure. Le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/ méthanol 95 :5) donne le composé attendu sous forme de base libre. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution HCl 1N dans l'éther éthylique à la solution de la base libre dans l'acétate d'éthyle. Le précipité obtenu est filtré et séché

pour donner le composé chlorhydrate attendu (145 mg, 60 % rendement à partir de l'étape 2).

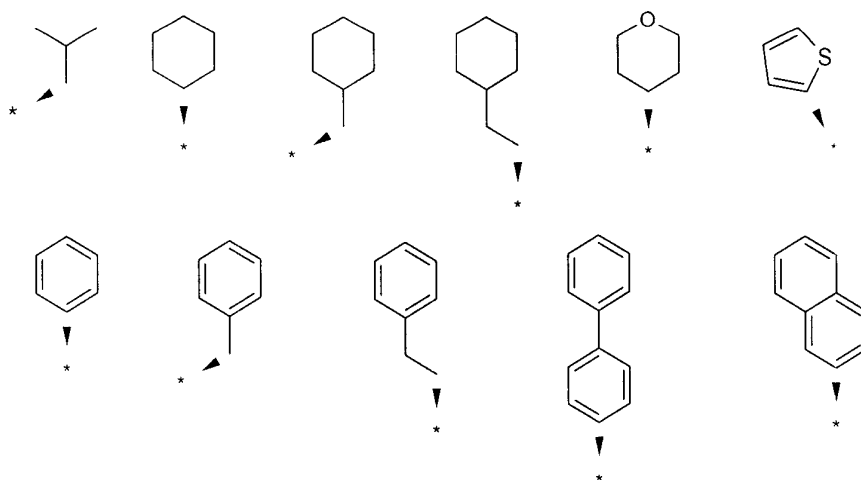
SM/CL : MM calculée = 445,6 ; m/z = 446,3 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 0,81 (m, 6H), 1,80 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,79 (AB, 1H), 4,81 (AB, 1H), 4,93 (t, 1H), 6,96 (AB, 1H), 7,32 (AB, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,57 (AB, 1H), 7,76 (t, 1H), 8,08 (AB, 1H), 10,96 (s, 1H).

De façon analogue à la procédure décrite pour le chlorhydrate de 1'-[4-(4-méthylpiperazin-1-yl)benzyl]-2'*H*-spiro[cyclopentane-1,3'-imidazo[2,1-*b*]quinazoline]-2',5'(1'*H*)-dione et le chlorhydrate de 3-isobutyl-1-[4-(4-méthyl pipérazin-1-yl)benzyl]imidazo[2,1-*b*]quinazoline-2,5(1*H*,3*H*)-dione, les composés suivants ont été préparés :



dans lesquels R₂ représente l'atome d'hydrogène et R₁ représente l'un des radicaux ci-après :

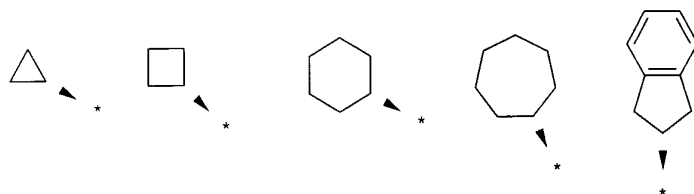


15

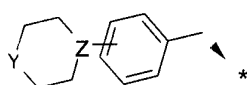
ou dans lesquels R₁ et R₂ représentent le même radical choisi parmi méthyle, propyle et

butyle ;

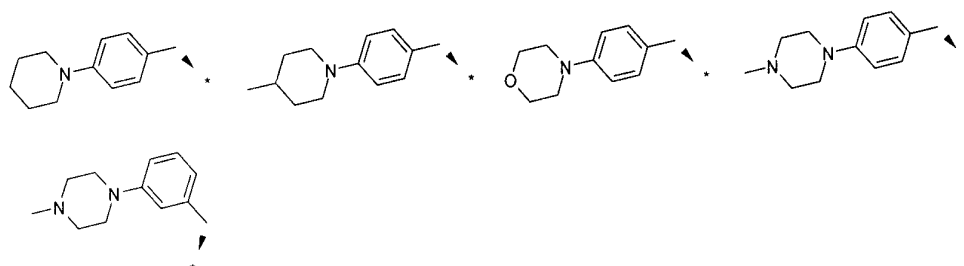
ou bien dans lesquels R_1 et R_2 forment ensemble l'un des radicaux ci-après :



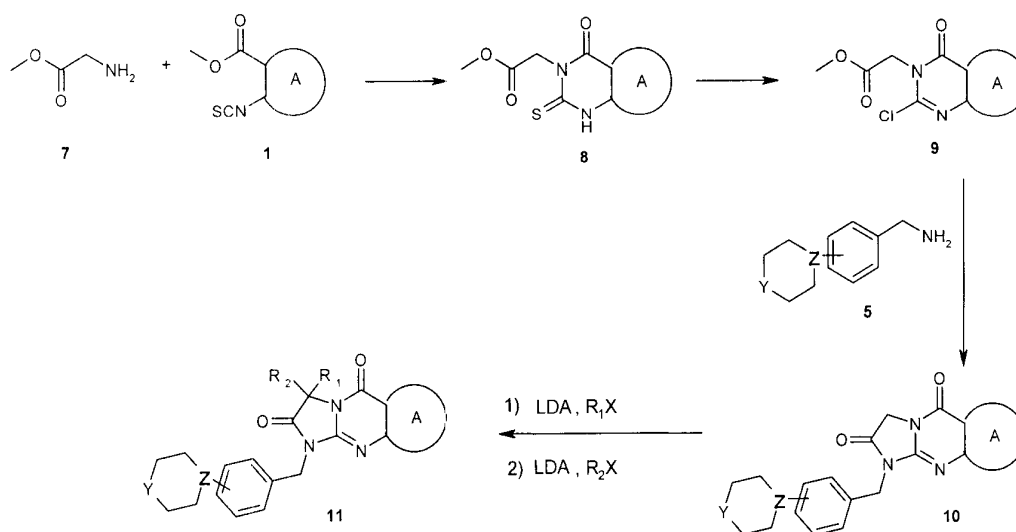
et dans lesquels



représente l'un des radicaux ci-après :



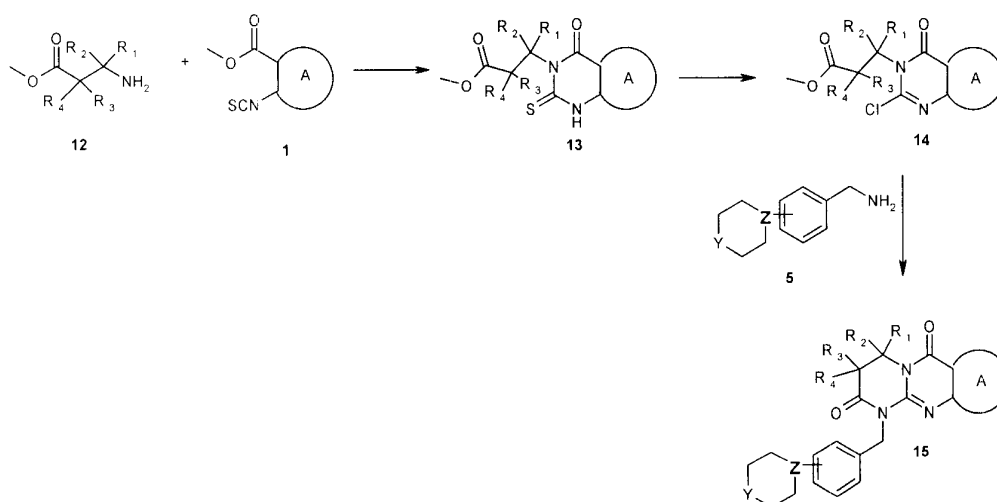
5 Préparation selon le schéma réactionnel B (cas où m et n représentent 0) :



Comme décrit dans le schéma B, la méthylglycinate (7) peut réagir avec un isothiocyanate ortho-ester (1) dans un solvant polaire tel que le méthanol en présence ou

non d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine à une température de 18 à 50° C, pendant 3 à 24 heures pour conduire au dérivé thioxo-pyrimidinone (8). Le dérivé (8) peut être chloré par réaction avec de l'oxychlorure de phosphore en présence ou non de pentachlorure de phosphore, à température ambiante ou chauffé sous micro-ondes à une température de 100 à 150° C. Le dérivé chloré (9) peut réagir avec l'amine (5) dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane en présence ou non d'une base inorganique ou d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, à température ambiante ou bien chauffé sous micro-ondes à une température de 80 à 120° C pour conduire au dérivé imidazo-pyrimidine-dione (10). Le dérivé (10) peut être traité par une base forte telle que la lithium diisopropylamine suivie de l'alkylation par un dérivé halogéné. La réaction peut être répétée avec un second dérivé halogéné pour conduire au dérivé (11).

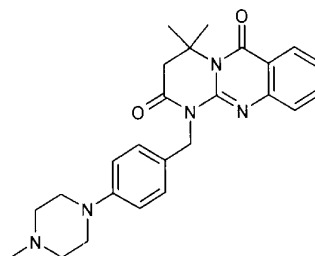
Préparation selon le schéma réactionnel C (cas où m représente 1 et n représente 0) :



Comme décrit dans le schéma C, le β-amino-ester (12) peut réagir avec un isothiocyanate ortho-ester (1) dans un solvant polaire tel que le méthanol en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine à une température de 18 à 50° C, pendant 3 à 96 heures pour conduire au dérivé thioxo-pyrimidinone (13). Le dérivé (13) peut être chloré par réaction avec de l'oxychlorure de phosphore en présence ou non de pentachlorure de phosphore, à température ambiante ou chauffé sous micro-ondes à une température de 100 à 150° C. Le dérivé chloré (14) peut réagir avec l'amine (5) dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence

d'une base inorganique ou d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, à une température de 80 à 120° C pour conduire au dérivé pyrimido-pyrimidine-dione (15).

Exemple C1 : chlorhydrate de 4,4-diméthyl-1-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyrimido [2,1-*b*]quinazoline-2,6(1*H*)-dione



5

Etape 1 : méthyl 3-méthyl-3-(4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl)butanoate

A une solution refroidie à 0° C, de l'acide 3-amino-3-méthylbutanoïque (1 g) dans le méthanol (8 mL), est additionné le chlorure de thionyle (1,56 mL). Le mélange est agité
 10 10 min à 0° C puis ramené à température ambiante et chauffé au reflux pendant 3 heures. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite à 40° C puis le résidu huileux est additionné de dichlorométhane et concentré à nouveau sous pression réduite à 40° C. Cette co-évaporation est répétée plusieurs fois jusqu'à obtenir le méthyl 3-amino-3-méthylbutanoate sous forme de solide (1,83 g, rendement quantitatif). A une
 15 solution de méthyl 3-amino-3-méthylbutanoate (1,43 g) dans le méthanol (4 mL) sont additionnées la triéthylamine (10 mL) puis une solution de méthyl 2-isothiocyanatobenzoate (1,65 g) dans le méthanol (2 mL). Le mélange est agité 4 jours à température ambiante puis filtré. Le solide obtenu est lavé avec un minimum de méthanol puis à l'éther diéthylique puis séché pour donner le composé attendu sous
 20 forme d'une poudre blanche (1,2 g, 48 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 292,1 ; m/z = 293,1 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1,36 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,76 (dd, 2H), 3,75 (s, 3H), 7,23 (AB, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,94 (AB, 1H), 9,98 (s, 1H).

Etape 2 : méthyl 3-(2-chloro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl)-3-méthylbutanoate

A une suspension de méthyl 3-méthyl-3-(4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl)butanoate (146 mg) dans l'oxychlorure de phosphore (2 mL) est additionné le pentachlorure de phosphore (200 mg). Le mélange est agité à température ambiante pendant 18 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné de dichlorométhane et d'eau. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile incolore, utilisée dans l'étape suivante sans purification ultérieure.

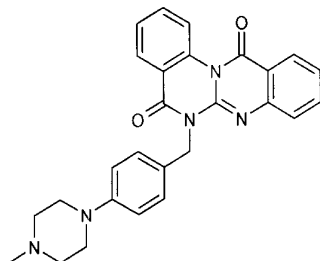
Etape 3 : chlorhydrate de 4,4-diméthyl-1-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyrimido [2,1-*b*]quinazoline-2,6(1*H*)-dione

Au méthyl 3-(2-chloro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl)-3-méthylbutanoate (146 mg) dans le DMF anhydre (5 mL), sont additionnés la [4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]amine (205 mg) puis le carbonate de potassium (170 mg). Le mélange est chauffé à 120° C pendant 6 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné de dichlorométhane et d'eau. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/ méthanol 95 :5) donne le composé attendu sous forme de base libre. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution HCl 1N dans l'éther éthylique à la solution de la base libre dans l'acétate d'éthyle. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé chlorhydrate attendu (50 mg, 20 % rendement à partir de l'étape 2).

SM/CL : MM calculée = 431,2 ; m/z = 432,3 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1,63 (s, 6H), 2,77 (d, 3H), 2,98 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,74 (d, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,90 (AB, 1H), 7,25 (AB, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,48 (AB, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,0 (AB, 1H), 10,43 (s, 1H).

Exemple C2 : chlorhydrate de 6-[4-(4-méthylpiperazin-1-yl)benzyl]-5*H*-quinazolino[3,2-*a*]quinazoline-5,12(6*H*)-dione



Etape 1 : méthyl 2-(4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl)benzoate

5 Un mélange de méthyl 2-aminobenzoate (0,76g) et de méthyl 2-isothiocyanatobenzoate (1,1 g) dans le méthanol (2 mL) et la triéthylamine (2 mL) est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le précipité formé est filtré et lavé avec du méthanol puis de l'éther éthylique puis séché pour donner le composé attendu sous forme d'une poudre blanche (0.6 g, 36 % rendement)

10 SM/CL : MM calculée = 312,3; m/z = 313,2 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3,65 (s, 3H), 7,31-8,07 (m, 8H), 13,05 (s, 1H).

Etape 2 : méthyl 2-(2-chloro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl)benzoate

A une suspension de méthyl 2-(4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl)benzoate (160 mg) dans l'oxychlorure de phosphore (2 mL) est additionné le
 15 pentachlorure de phosphore (200 mg). Le mélange est agité à température ambiante pendant 18 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné de dichlorométhane et d'eau. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous
 20 pression réduite à 40° C pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile incolore, utilisée dans l'étape suivante sans purification ultérieure.

SM/CL : MM calculée = 314,1 ; m/z = 315,2 (MH⁺)

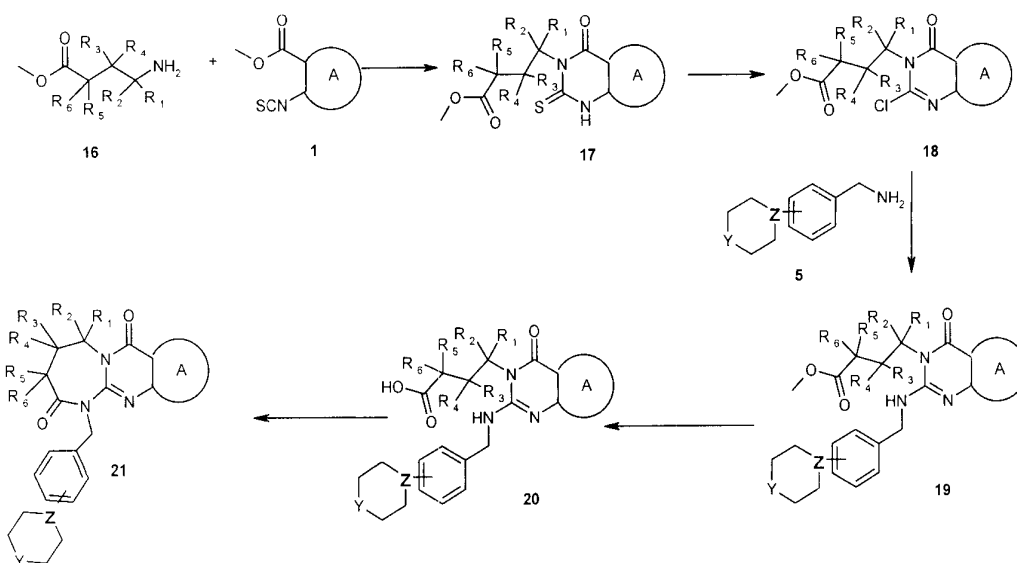
Etape 3: chlorhydrate de 6-[4-(4-méthylpiperazin-1-yl)benzyl]-5*H*-quinazolino[3,2-*a*]quinazoline-5,12(6*H*)-dione

Une solution de méthyl 2-(2-chloro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl)benzoate (170 mg) et de [4-(4-méthylpiperazin-1-yl)benzyl]amine (200 mg) dans un mélange THF / DCM / Et₃N (1 mL / 1 mL / 1 mL) est agitée 4 jours à température ambiante puis additionnée d'eau et de dichlorométhane. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/ méthanol 100:0 à 92:8) donne le composé attendu sous forme de base libre. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution HCl 1N dans l'éther éthylique à la solution de la base libre dans l'acétate d'éthyle. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé chlorhydrate attendu (85 mg, 36 % rendement à partir de l'étape 2).

SM/CL : MM calculée = 431,2; m/z = 432,3 (MH⁺)

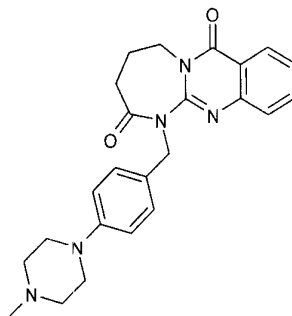
RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 2,83 (d, 3H), 3,12 (m, 4H), 3,48 (d, 2H), 3,81 (d, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,98 (AB, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,66 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,25 (AB, 1H), 8,31 (AB, 1H), 9,11 (AB, 1H), 10,75 (s, 1H).

Préparation selon le schéma réactionnel D (cas où m et n représentent 1) :



Comme décrit dans le schéma D, le γ -amino-ester (16) peut réagir avec un isothiocyanate ortho-ester (1) dans un solvant polaire tel que le méthanol en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine à une température de 18 à 50° C, pendant 3 à 96 heures pour conduire au dérivé thioxo-pyrimidinone (17). Le dérivé (17) peut être chloré par réaction avec de l'oxychlorure de phosphore en présence ou non de pentachlorure de phosphore, à température ambiante ou chauffé sous micro-ondes à une température de 100 à 150° C pour conduire au dérivé (18). le dérivé chloré 18 peut réagir avec l'amine (5) dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofuranne en présence ou non d'une base organique telle que la triéthylamine, à température ambiante ou bien, chauffé sous micro-ondes à une température de 80 à 120° C pour conduire au dérivé (19). L'ester (19) est ensuite saponifié en présence d'une base telle que la soude, la potasse, le *tert*butylate de potassium ou l'hydroxyde de lithium dans un solvant aprotique telle que le tétrahydrofuranne ou dans un solvant protique tel que le méthanol, à une température de 18 à 80° C, pendant 2 à 24 heures pour conduire à l'acide correspondant (20). Le dérivé (20) peut être traité par un agent de couplage tel que le diisopropylcarbodiimide (DIC), le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) ou le carbonyldiimidazole (CDI), avec ou sans du 1-hydroxybenzotriazole (HOBt), ou bien avec le réactif de Mukayama (chlorure de 2-chloro-1-méthyl-pyridinium) en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant organique inerte tel que du chlorure de méthylène, tétrahydrofuranne ou diméthylformamide à température ambiante pendant 3 à 24 heures ou alternativement chauffé sous micro-ondes à une température de 80 à 120° C (équipement Biotage®), dans un tube scellé, pendant 10 à 30 minutes, pour donner le dérivé (21).

Exemple D1 : Chlorhydrate de 1-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]-4,5-dihydro [1,3]diazépino [2,1-*b*]quinazoline-2,7(1*H*,3*H*)-dione



Etape 1 : méthyl 4-(4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl)butanoate

- 5 A une solution de méthyl 4-aminobutanoate (2 g) dans le méthanol (5 mL) sont additionnés la triéthylamine (5 mL) puis le méthyl 2-isothiocyanatobenzoate (1,65 g). Le mélange est agité 24 heures à température ambiante puis filtré. Le solide obtenu est lavé avec un minimum de méthanol puis à l'éther diéthylique puis séché pour donner le composé attendu sous forme d'une poudre blanche (3,1 g, 86 % rendement).

10 SM/CL : MM calculée = 278,1 ; m/z = 279,1 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1,96 (t, 2H), 2,38 (t, 2H), 3,54 (s, 3H), 4,43 (t, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,36 (AB, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,95 (AB, 1H), 12,88 (s, 1H).

Etape 2 : méthyl 4-(2-chloro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl)butanoate

- 15 A une suspension de méthyl 4-(4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl)butanoate (139 mg) dans l'oxychlorure de phosphore (2 mL) est additionné le pentachlorure de phosphore (200 mg). Le mélange est agité à température ambiante pendant 18 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné de dichlorométhane et d'eau. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous
- 20 pression réduite à 40° C pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile incolore, utilisée dans l'étape suivante sans purification ultérieure.

SM/CL : MM calculée = 280,1 ; m/z = 281,1 (MH⁺)

Etape 3 : méthyl 4-[2-{[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]amino}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl]butanoate

A une solution de méthyl 4-(2-chloro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl)butanoate (140 mg) dans le tétrahydrofurane (3 mL) sont successivement additionnées la triéthylamine (0,4 mL) et la [4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]amine (300 mg). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures puis additionné d'eau et d'acétate d'éthyle. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 95 :5) donne le composé attendu sous forme de cristaux beiges (131 mg, 58 % rendement à partir de l'étape 1).

SM/CL : MM calculée = 449,2 ; m/z = 450,2 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1,85 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,40 (m, 6H), 3,08 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 4,05 (t, 2H), 4,54 (d, 2H), 6,86 (AB, 2H), 7,08 (t, 2H), 7,18 (AB, 1H), 7,25 (AB, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,89 (AB, 1H).

Etape 4 : acide 4-[2-{[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]amino}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl]butanoïque

A une suspension de *tert*butylate de potassium (50 mg) dans le tétrahydrofurane (2 mL), est additionnée une solution de 4-[2-{[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]amino}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl]butanoate de méthyle (100 mg) dans le tétrahydrofurane (2 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné d'eau et de dichlorométhane. Après décantation, la phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide acétique puis extraite plusieurs fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. L'acide ainsi obtenu est séché et utilisé dans l'étape suivante sans purification ultérieure (77 mg, 81 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 435,2 ; m/z = 436,3 (MH⁺)

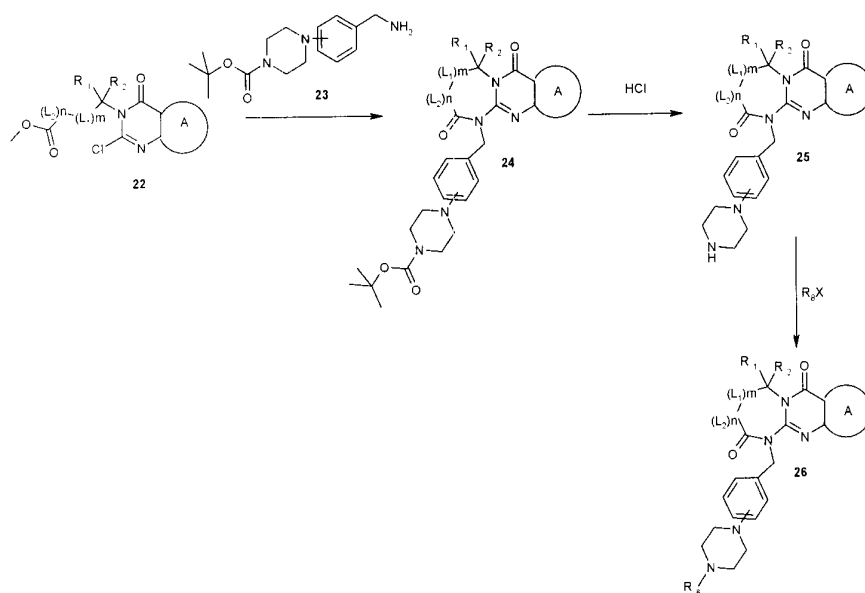
Etape 5 : chlorhydrate de 1-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]-4,5-dihydro
[1,3]diazépino [2,1-*b*]quinazoline-2,7(1*H*,3*H*)-dione

A une solution d'acide 4-[2-{{4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl}amino}-
4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl]butanoïque (70 mg) dans le dichlorométhane (3 mL) sont
5 successivement additionnés le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-
3-éthylcarbodiimide (EDC) (62 mg), le 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (44 mg) et la
diisopropyléthylamine (115 µL). Le mélange est agité à température ambiante pendant
24 heures puis additionné d'eau et de dichlorométhane. Après décantation et extractions,
les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄
10 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie
éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/ méthanol 95 :5) donne le composé
attendu sous forme de base libre. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par
addition d'une solution HCl 1N dans l'éther éthylique à la solution de la base libre dans
l'acétate d'éthyle. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé
15 chlorhydrate attendu (21 mg, 30 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 417,2 ; m/z = 418,3 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, CDCl₃) : δ 2,19 (t, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,85 (d, 3H), 3,02 (m, 2H),
3,12 (m, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,83 (d, 2H), 4,20 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,96 (AB, 2H),
7,31 (AB, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,70 (AB, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,16 (AB, 1H), 10,5 (s, 1H).

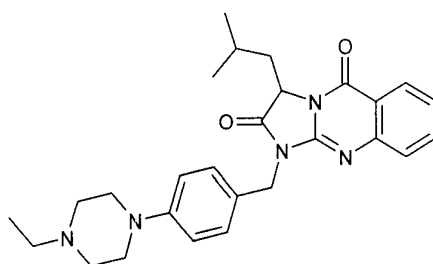
20 **Préparation selon le schéma réactionnel E** (cas où Z représente un atome d'azote et Y
représente -NR_g) :



Comme décrit dans le schéma E, le dérivé chloré (22) peut réagir avec l'amine (23) dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane en présence ou non d'une base inorganique ou d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, à température ambiante ou bien chauffé sous micro-ondes à une température de 80 à 120° C pour conduire au dérivé (24). Le dérivé *N*-Boc (24) peut être déprotégé par traitement acide tel que le chlorure d'hydrogène ou l'acide trifluoroacétique dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le dioxanne pendant 1 à 4 h, à température ambiante, pour conduire au dérivé (25). La pipérazine (25) peut être alkylée par un réactif halogéné en présence d'une base inorganique ou d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane, à température ambiante ou alternativement peut être traitée par un aldéhyde suivie d'une réduction de l'imine par un agent réducteur tel que le cyanoborohydrure de sodium, pour conduire au dérivé (26).

Exemple E1 : chlorhydrate de 1-[4-(4-éthylpipérazin-1-yl)benzyl]-

3-isobutylimidazo[2,1-*b*]quinazoline-2,5(1*H*,3*H*)-dione



Etape 1 : *tert*-butyl 4-{4-[(3-isobutyl-2,5-dioxo-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-1(5*H*)-yl)méthyl]phenyl}pipérazine-1-carboxylate

A une solution de méthyl 1-(2-chloro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl)cyclopentane carboxylate (préparé selon exemple A2 ; 620 mg) dans le THF (5 mL) sont additionnés
 5 le *tert*-butyl 4-[4-(aminométhyl)phenyl]pipérazine-1-carboxylate (930 mg) et la triéthylamine (0,56 mL). Le mélange est agité 48 heures à température ambiante puis le précipité formé est filtré et lavé au THF. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C puis purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane 100 % à heptane/acétate d'éthyle 7 :3) donne le composé attendu sous forme de poudre blanche
 10 (880 mg, 83 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 531,3 ; m/z = 532,3 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 0,80 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,79 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 3,05 (t, 4H), 3,41 (t, 4H), 4,77 (AB, 1H), 4,82 (AB, 1H), 4,93 (t, 1H), 6,90 (AB, 2H), 7,30 (AB, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,57 (AB, 1H), 7,77 (t, 1H), 8,08 (AB, 1H).

15 Etape 2 : Chlorhydrate de 3-isobutyl-1-(4-piperazin-1-ylbenzyl)imidazo [2,1-*b*]quinazoline-2,5(1*H*,3*H*)-dione

Au *tert*-butyl 4-{4-[(3-isobutyl-2,5-dioxo-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-1(5*H*)-yl)méthyl]phenyl}pipérazine-1-carboxylate (880 mg) est additionnée une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4N, 4 mL). La solution est agitée à température
 20 ambiante pendant 4 heures puis concentrée sous pression réduite à 40° C. La poudre obtenue est séchée (720 mg, 90 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 431,2 ; m/z = 432,3 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 0,80 (m, 6H), 1,79 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 4,78 (AB, 1H), 4,83 (AB, 1H), 4,93 (t, 2H), 6,95 (AB, 2H),
 25 7,33 (AB, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,57 (AB, 1H), 7,76 (t, 1H), 8,08 (AB, 1H), 9,28 (s, 2H).

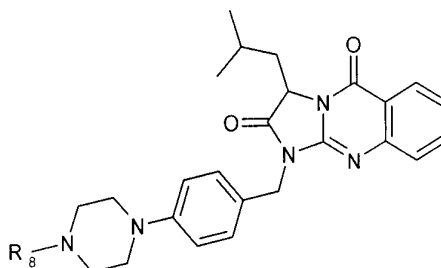
Etape 3 : chlorhydrate de 1-[4-(4-éthylpipérazin-1-yl)benzyl]-3-isobutylimidazo[2,1-*b*]quinazoline-2,5(1*H*,3*H*)-dione

A une suspension de chlorhydrate de 3-isobutyl-1-(4-pipérazin-1-yl)imidazo[2,1-*b*]quinazoline-2,5(1*H*,3*H*)-dione (56 mg) et de carbonate de sodium (40 mg) dans l'acétonitrile anhydre (1 mL), placée dans un tube réactionnel "Biotage[®]" est additionné l'iodoéthane (19 mg). Le tube réactionnel est scellé par une capsule, placé dans le micro-onde "Biotage[®]" et chauffé sous agitation magnétique à 100° C pendant 1 heure. Le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C puis additionné d'eau et de dichlorométhane. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu obtenu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol d'éthyle 95:5) donne le composé attendu sous forme de base libre. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution HCl 1N dans l'éther éthylique à la solution de la base libre dans l'acétate d'éthyle. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé chlorhydrate attendu (64 mg, 65 % rendement).

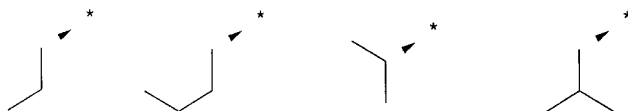
SM/CL : MM calculée = 459,3 ; m/z = 460,3 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 0,80 (m, 6H), 1,26 (t, 3H), 1,79 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 3,10 (m, 6H), 3,50 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,80 (AB, 1H), 4,88 (AB, 1H), 4,94 (t, 2H), 6,96 (AB, 2H), 7,33 (AB, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,57 (AB, 1H), 7,76 (t, 1H), 8,08 (AB, 1H), 10,92 (s, 1H).

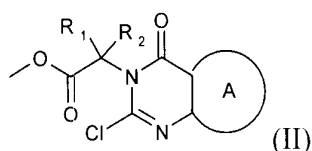
De façon analogue à la procédure décrite pour le chlorhydrate de 1-[4-(4-éthylpipérazin-1-yl)benzyl]-3-isobutylimidazo[2,1-*b*]quinazoline-2,5(1*H*,3*H*)-dione, les composés suivants ont été préparés :



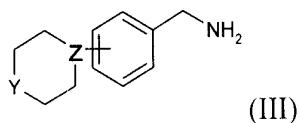
dans lesquels R_8 représente l'un des radicaux ci-après :



La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, caractérisé en que l'on fait réagir le dérivé chloré (II)

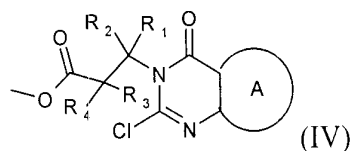


dans lequel A, R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus, avec l'amine (III)

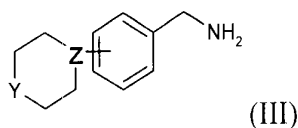


dans laquelle Y et Z sont tels que définis ci-dessus, dans un solvant aprotique en présence ou non d'une base inorganique ou d'une amine tertiaire, à une température de 18-80° C, pour conduire au composé (I) dans lequel n et m représentent 0.

La présente invention a également un procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, caractérisé en que l'on fait réagir le dérivé chloré (IV)

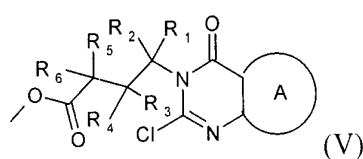


dans lequel A, R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis ci-dessus, avec l'amine (III)

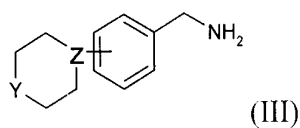


dans laquelle Y et Z sont tels que définis ci-dessus, dans un solvant aprotique en présence d'une base inorganique ou d'une amine tertiaire, à une température de 80 à 120° C, pour conduire au composé (I) dans lequel n et m représentent 1 et 0 respectivement.

- 5 La présente invention a également un procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, caractérisé en que l'on fait réagir le dérivé chloré (V)

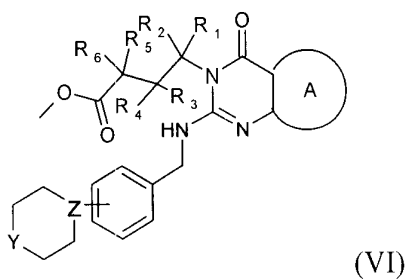


dans lequel A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis ci-dessus, avec l'amine (III)

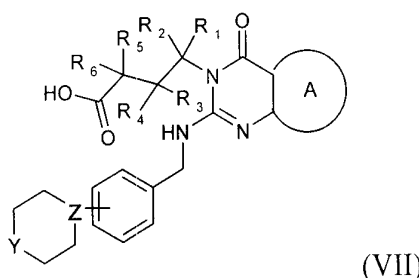


10

dans laquelle Y et Z sont tels que définis ci-dessus, dans un solvant aprotique en présence ou non d'une base organique, pour former l'ester (VI)



- l'ester (VI) ainsi formé est saponifié en présence d'une base dans un solvant aprotique ou protique, à une température de 18 à 80° C, pendant 2 à 24 heures, pour conduire à l'acide correspondant (VII)
- 15



et le dérivé (VII) est traité par un agent de couplage ou bien avec le réactif de Mukayama en présence d'une amine tertiaire, dans un solvant organique inerte, à température ambiante pendant 3 à 24 heures, pour conduire au composé (I) dans lequel
 5 n et m représentent 1.

Les composés de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que l'on a découvert que les composés de la présente invention possèdent une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs de cannabinoïdes, en particulier les récepteurs CB2. Ils sont particulièrement intéressants
 10 pour traiter les états pathologiques et les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des cannabinoïdes sont impliqués.

Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Ils peuvent avantageusement être utilisés pour le traitement et la prévention des états pathologiques et des maladies associées à l'activité des
 15 récepteurs cannabinoïdes comme les désordres de prolifération cellulaire comme le cancer, les désordres immunitaires, l'inflammation, la douleur, l'ostéoporose, l'athérosclérose, l'épilepsie, la nausée associée aux traitements en chimiothérapie, la fibrose, les désordres gastro-intestinaux, les maladies neurodégénératives incluant la sclérose multiple et la dyskinésie, la maladie de Parkinson, la chorée d'Huntington, la
 20 maladie d'Alzheimer. Ils peuvent également être utilisés pour prévenir ou guérir les maladies associées avec la fonction motrice comme le syndrome de Tourette, ou pour fournir une neuroprotection. Les composés selon la présente invention peuvent être administrés seuls ou en combinaison avec d'autres agents reliés aux traitements des symptômes ou de la cause de la maladie ou de l'état pathologique tels que mentionné
 25 ci-dessus. 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 produit de formule I telle que définie ci-dessus, ou un sel d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables dudit produit de formule I, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

La présente demande a également pour objet l'utilisation des composés selon la présente invention, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres de prolifération cellulaire et de préférence pour le traitement du cancer.

La présente demande a également pour objet l'utilisation des composés selon la présente invention, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres immunitaires, l'inflammation, la douleur, l'ostéoporose, les maladies neurodégénératives incluant la sclérose multiple et la dyskinésie, la maladie de Parkinson.

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. 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 méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone 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 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 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 :

Les composés selon l'invention obtenus selon les procédures précédemment décrites, sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention (tr) et leur pic moléculaire
5 déterminé par spectrométrie de masse (MH⁺).

Pour la spectrométrie de masse, un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source *electrospray* est utilisé avec une résolution de 0,8 Da à 50 % de vallée. Un calibrage est effectué mensuellement entre les masses 80 et 1000 Da à l'aide d'un mélange calibrant d'iodure de sodium et d'iodure de
10 rubidium en solution dans un mélange isopropanol/eau (1/1 Vol.).

Pour la chromatographie liquide, un système Waters incluant un dégazeur en ligne, une pompe quaternaire Waters 600, un injecteur plaque Gilson 233 et un détecteur UV Waters PAD 996, est utilisé.

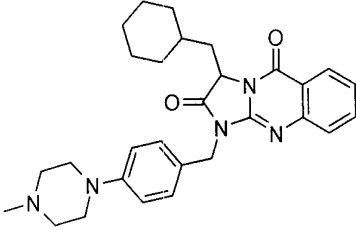
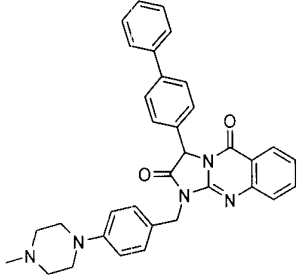
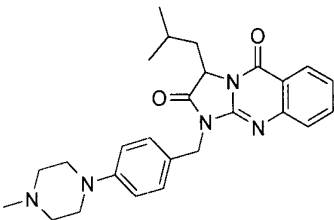
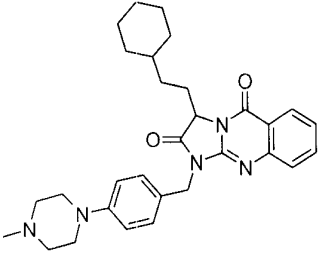
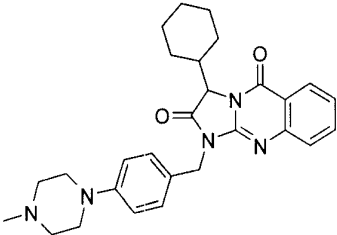
Les conditions d'élution employées sont les suivantes :

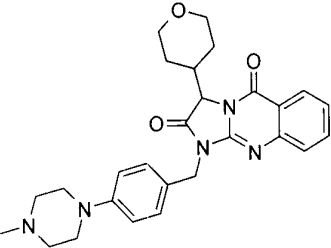
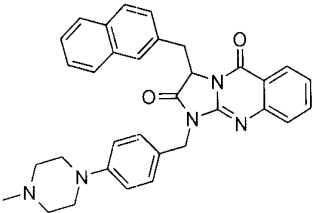
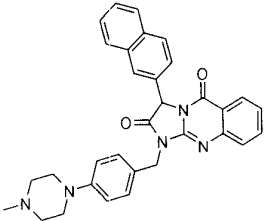
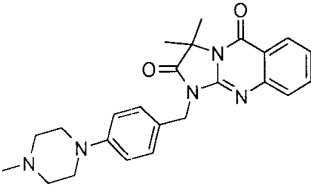
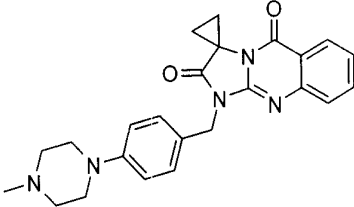
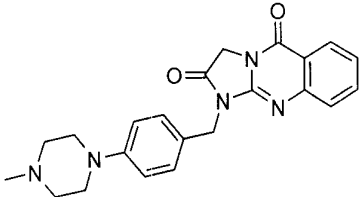
15 Eluant : **A** eau + 0,02 % acide trifluoroacétique ; **B** acétonitrile

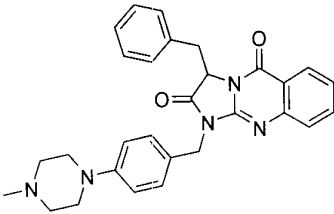
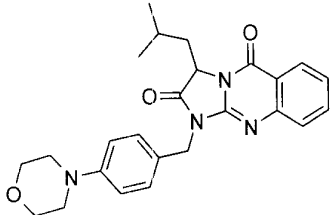
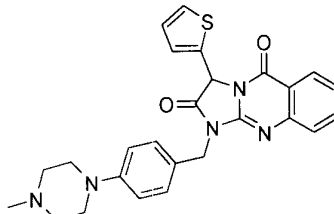
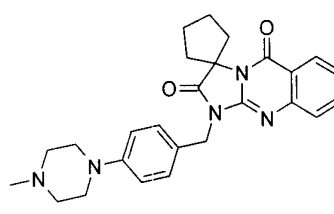
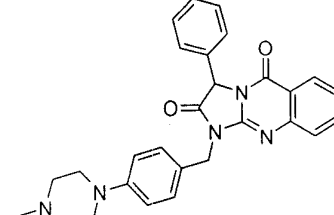
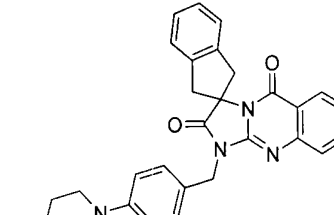
T (min)	A%	B%
1	95	5
8,5	5	95
10,5	5	95
10,6	95	5
14,9	95	5
15,0	95	5

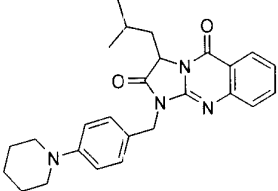
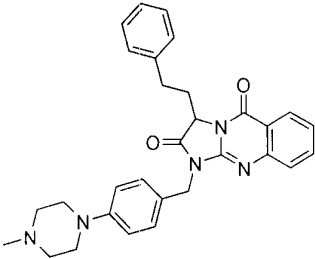
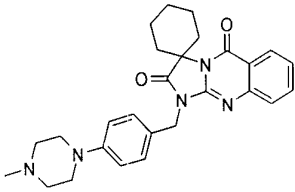
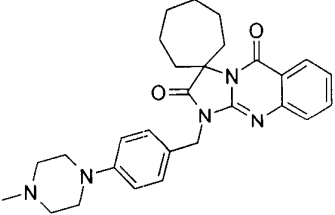
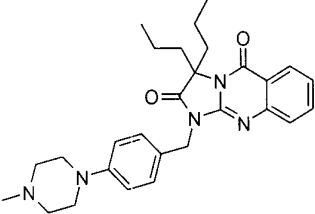
Débit : 1 ml/min ; Injection : 10 µl ; Colonne : Uptisphere ODS 3 µm 75*4,6 mm i.d.

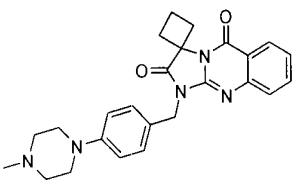
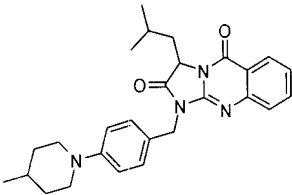
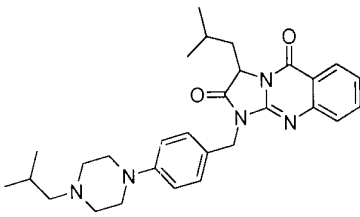
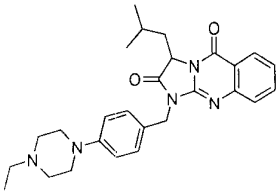
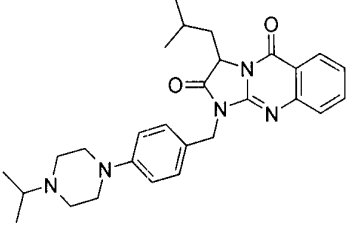
Ces exemples sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

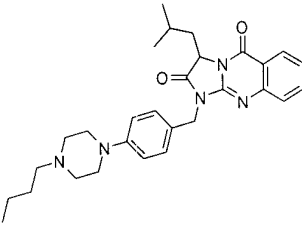
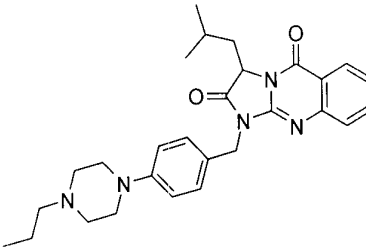
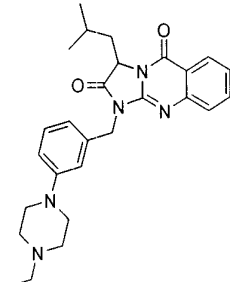
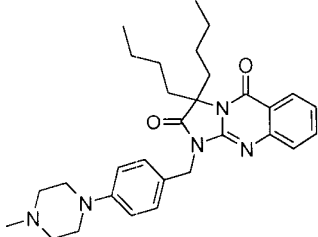
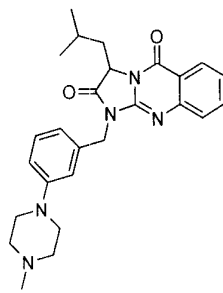
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
1		486,4	8,3
2		542,3	8,3
3		446,3	8,6
4		500,4	8,5
5		472,4	8,2

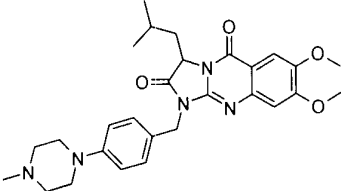
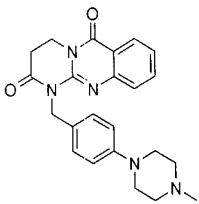
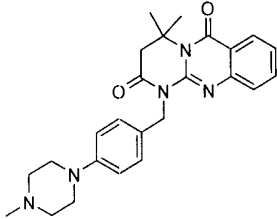
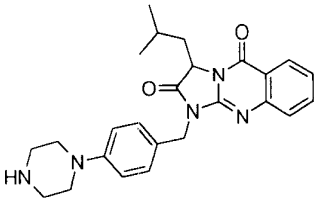
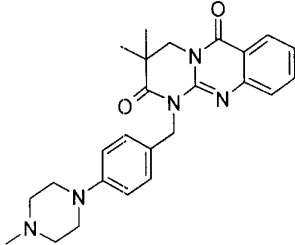
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
6		473,9	8,1
7		529,8	8,8
8		516,4	8,1
9		418,3	7,6
10		416,3	7,6
11		390,2	7,8

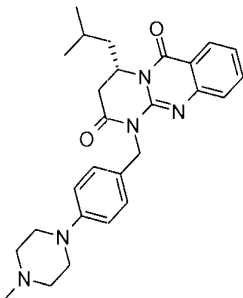
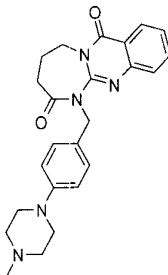
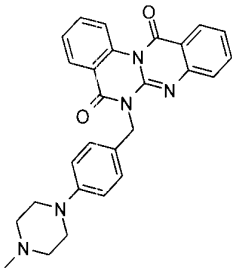
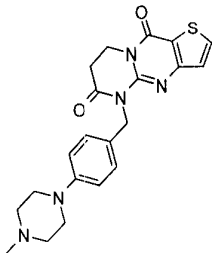
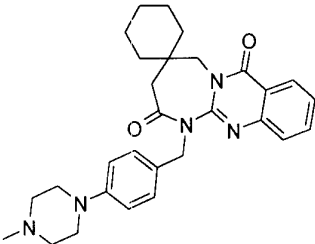
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
12		480,3	8,5
13		433,3	10,2
14		472,2	8,4
15		444,3	8,6
16		466,3	7,7
17		492,3	8,4

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
18		431,3	8,6
19		494,4	8,1
20		458,3	8,2
21		472,3	8,4
22		474,3	8,9

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
23		430,2	7,9
24		445,3	9,1
25		488,4	8,6
26		460,3	8,3
27		474,3	8,4

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
28		488,3	8,7
29		474,3	8,5
30		460,2	8,7
31		502,3	9,9
32		446,3	8,7

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
33		506,4	8,3
34		404,2	8,5
35		432,3	8,7
36		432,3	7,8
37		432,3	9,0

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
38		460,3	9,4
39		418,3	7,8
40		452,2	9,7
41		410,2	8,2
42		486,3	8,7

Etude pharmacologique

L'affinité des composés de la présente invention pour les différents sous-types de récepteurs des cannabinoïdes a été mesurée selon les procédures analogues à celles décrites ci-après pour le récepteur humain CB2.

5 *Etude de l'affinité des composés pour les récepteurs humains CB2 des cannabinoïdes*

L'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs humains CB2 est déterminée par la mesure de l'inhibition de la liaison du [³H]-CP55940 à des préparations membranaires de cellules CHO-K1 transfectées.

Les cellules CHO-K1 exprimant de façon stable les récepteurs CB2 humains sont
10 cultivées dans un milieu RPMI 1640 contenant 10 % de sérum fœtal de veau, 2 mM de glutamine, 100 U/ml de pénicilline, 0,1 mg/ml de streptomycine et 0,5 mg/ml de G418. Les cellules sont collectées avec 0,5 mM d'EDTA et centrifugées à 500 g pendant 5 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans un milieu salin avec tampon phosphate (PBS) et centrifugé à 500 g pendant 5 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans un milieu
15 tampon Tris 50 mM à pH 7,4 et centrifugé à 500 g pendant 5 min à 4° C. Les cellules sont lysées par sonication et centrifugées à 39 000 g pendant 10 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans le milieu tampon Tris 50 mM à pH 7,4 et centrifugé à 50 000 g pendant 10 min à 4° C. Les membranes obtenues dans ce dernier culot sont stockées à -80° C.

20 La mesure de l'inhibition compétitive de la liaison du [³H]-CP55940 sur les récepteurs CB2 est effectuée en duplicats à l'aide de plaques en polypropylène de 96 puits. Les membranes cellulaires (10 µg de protéines/puits) sont incubées avec le [³H]-CP55940 (1 nM) pendant 60 min à 25° C dans un milieu tampon Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, comprenant 0,1 % d'albumine bovine de sérum (BSA), 5 mM de MgCl₂, et 50 µg/ml de
25 bacitracine.

La [³H]-CP55940 lié est séparée de [³H]-CP55940 libre par filtration à travers des plaques de filtres en fibre de verre GF/C (Unifilter, Packard) pré-imprégné avec 0,1 % de polyéthylènimine (P.E.I.), en utilisant un Filtermate 196 (Packard). Les filtres sont lavés avec du tampon Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 à 0-4° C et la radioactivité présente est

déterminée à l'aide d'un compteur (Packard Top Count).

La liaison spécifique est obtenue en soustrayant la liaison non spécifique (déterminée en présence de 0,1 µM de WIN55212-2 de la liaison totale). Les données sont analysées par régression non-linéaire assistée par ordinateur (MDL). Pour chaque test, une
 5 correction Cheng-Prusoff est apportée pour convertir l'IC50 en constante d'inhibition Ki.

Ainsi,

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/K_d}$$

10 où [L] est la concentration du radioligand utilisé dans l'essai et le K_d est la constante de dissociation du radioligand à l'équilibre.

L'activité agoniste ou antagoniste des récepteurs CB2 des composés de la présente invention a été déterminée en mesurant la production d'AMP cyclique par les cellules CHO-K1 transfectées par le récepteur CB2.

15 ***Mesure de la production d'AMP cyclique intracellulaire via les récepteurs CB2 :***

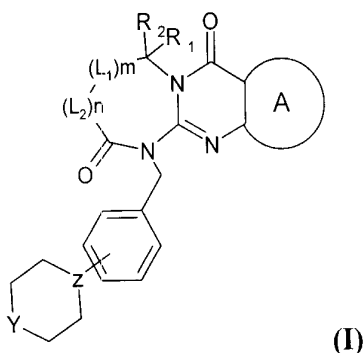
Les cellules CHO-K1 exprimant les récepteurs CB2 des cannabinoïdes sont cultivées dans des plaques à 384 puits dans un milieu RPMI 1640 avec 10 % de sérum fœtal de veau et 0,5 mg/ml de G418. Les cellules sont lavées 2 fois avec 50 µl de milieu RPMI comprenant 0,2 % BSA et 0,5 mM de 3-isobutyl-1-méthylxanthine (IBMX).

20 Pour mesurer l'effet agoniste d'un composé, les cellules sont incubées pendant 5 min à 37° C en présence de 0,5 mM d'IBMX, puis la stimulation de la production d'AMP cyclique est obtenue en ajoutant 5 µM de Forskolin puis l'inhibition est mesurée par addition du composé à des concentrations comprises entre 1 pM et 10 µM en duplicats pendant 20 min à 37° C. L'effet antagoniste d'un composé est mesuré en inhibant
 25 l'inhibition de la production d'AMP cyclique induite par le WIN55212-2 en présence de 5 µM de Forskolin, à des concentrations comprises entre 1 pM et 10 µM, en présence du composé à tester, à des concentrations comprises entre 1 nM et 10 µM, en duplicats pendant 20 min à 37° C.

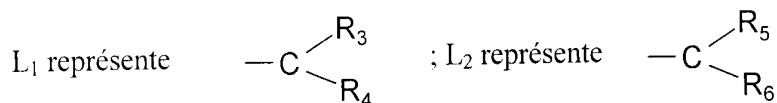
Le milieu réactionnel est éliminé et 80 µl de tampon de lyse sont ajoutés. Le taux d'AMP cyclique intracellulaire est mesuré par un test de compétition avec de l'AMP cyclique fluorescent (CatchPoint, Molecular Devices).

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale (I)



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



R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, halo, (C_1-C_8) alkyle, (C_1-C_8) haloalkyle, (C_2-C_8) alkényle, (C_2-C_8) alkynyle, (C_3-C_8) cycloalkyle, (C_3-C_7) hétérocycloalkyle, (C_1-C_6) alkoxy-
 10 (C_1-C_8) alkyle, (C_1-C_6) alkylthio- (C_1-C_8) alkyle, aryle, hétéroaryle, aralkyloxy, aralkylthio ou bien un radical $-(CH_2)_p-R_7$, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, hydroxy, oxo, amino, carboxamide, (C_1-C_6) alkylcarbonyle, (C_1-C_8) alkyle, (C_1-C_8) haloalkyle, (C_1-C_8) alkoxy, (C_1-C_8) haloalkoxy, aryle ou aryloxy ;

ou bien R_1 et R_2 , R_3 et R_4 , ou R_5 et R_6 forment ensemble, avec l'atome de carbone sur
 15 lequel ils sont rattachés, un radical (C_3-C_8) cycloalkyle, (C_3-C_7) hétérocycloalkyle, indanyle, tétrahydronaphthyle ou décahydronaphthyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, hydroxy, (C_1-C_8) alkyle, (C_1-C_8) haloalkyle, (C_1-C_6) alkoxy ;

ou bien enfin les radicaux R_3 et R_4 forment ensemble, avec les radicaux voisins R_1 et R_2 d'une part ou bien R_5 et R_6 d'autre part, un radical cycloalkényle, hétérocycloalkényle, aryle ou hétéroaryle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi halo, nitro, hydroxy, amino, carboxamide, (C_1-C_6) alkylcarbonyl, (C_1-C_8) alkyle, (C_1-C_8) haloalkyle, (C_1-C_8) alkoxy, (C_1-C_8) haloalkoxy;

p représente 1, 2, 3 ou 4 ;

R_7 représente un radical $-C(O)-O-(C_1-C_8)$ alkyle, $-C(O)-NR_N R'_N$, (C_3-C_8) cycloalkyle, (C_3-C_7) hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, hydroxy, amino, (C_1-C_8) alkyle, (C_1-C_8) haloalkyle, (C_1-C_8) alkoxy, (C_1-C_8) haloalkoxy ou aralkyloxy ;

R_N et R'_N représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_8) alkyle, (C_1-C_8) haloalkyle, (C_2-C_8) alkényle, (C_2-C_8) alkynyle, (C_3-C_8) cycloalkyle, (C_3-C_7) hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle ;

ou bien R_N et R'_N forment ensemble un radical (C_3-C_7) hétérocycloalkyle ;

Z représente un atome d'azote ou un radical $-CH-$;

Y représente un atome d'oxygène, un radical $-CHR_8$ ou $-NR_8$;

R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6) alkyle ou (C_1-C_6) haloalkyle ;

A représente un cycle mono- ou bi-cyclique condensé, insaturé, aromatique ou non-aromatique, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, S et N, et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi : halo, nitro, cyano, oxy, $-X_A-Y_A$, et aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi : halo, (C_1-C_6) alkyle et (C_1-C_6) haloalkyle ;

X_A représente une liaison covalente, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NR''_N-C(O)-$, $-C(O)-NR''_N-$, $-C(O)-O-$, $-SO_2-$ ou $-SO_2NH-$;

Y_A représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle ou (C_1-C_6) haloalkyle ;

R''_N représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle ;

n représente 0 ou 1 ; m représente 0 ou 1 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que A représente un cycle choisi parmi : phényle, naphthyle, thiényl, furyl, pyrrolyl, benzothiényl, benzofuryl, thiéno-pyridinyl, indolyl et tétrahydrobenzo-thiényl.

3. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que A est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi : halo, nitro, $-X_A-Y_A$, et phényle ;

X_A représente une liaison covalente, -O- ou -C(O) ;

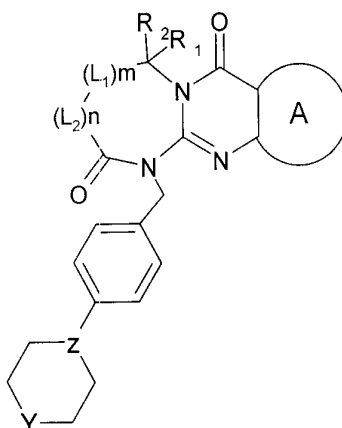
Y_A représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle ou (C_1-C_6) haloalkyle.

4. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que A représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux (C_1-C_6) alkyle ou (C_1-C_6) alkoxy identiques ou différents.

5. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que Z représente un atome d'azote.

6. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que Y représente le radical $-NR_8$ et R_8 représente un radical (C_1-C_6) alkyle.

7. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule suivante :



8. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que n représente 0.

9. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que m représente 0.

5 10. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que

n et m représentent 0 ;

R₁ représente l'atome d'hydrogène ;

10 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₈)alkyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₇)hétérocycloalkyle, aryle éventuellement substitué par un radical aryle, hétéroaryle, ou bien un radical -(CH₂)_p-R₇ ;

p représente 1 ou 2 ;

R₇ représente un radical (C₃-C₈)cycloalkyle ou aryle ;

ou bien R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont rattachés, un (C₃-C₈)cycloalkyle ou un radical indanyle.

15 11. Composés selon la revendication 10, caractérisés en ce que

m et n représentent 0 ;

R₁ représente l'atome d'hydrogène ;

R_2 représente un radical (C_1-C_8) alkyle, (C_3-C_8) cycloalkyle, tétrahydropyranyle, naphthyle, phényle éventuellement substitué par un radical phényle, thiényle, ou bien un radical $-(CH_2)_p-R_7$;

p représente 1 ou 2 ;

5 R_7 représente un radical cyclohexyle ou phényle ;

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont rattachés, un (C_3-C_8) cycloalkyle ou un radical indanyle.

12. Composés selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que m représente 1.

10 **13.** Composés selon l'une des revendications 1 à 8 ou 12, caractérisés en ce que

n représente 0 et m représente 1 ; et

- soit R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ;

- soit R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ; et

15 . R_1 représente l'atome d'hydrogène ; R_2 représente un radical (C_1-C_8) alkyle, (C_3-C_8) cycloalkyle, tétrahydropyranyle, phényle, ou un radical $-(CH_2)_p-R_7$;
 p représente 1 ou 2 et R_7 représente un radical cyclohexyle ; ou bien

. R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical (C_1-C_8) alkyle ; ou bien

. R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont rattachés, un (C_3-C_8) cycloalkyle.

20 - soit R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ;

. R_3 représente l'atome d'hydrogène ; R_4 représente un radical (C_1-C_8) alkyle, (C_3-C_8) cycloalkyle, tétrahydropyranyle, phényle, ou un radical $-(CH_2)_p-R_7$;
 p représente 1 ou 2 et R_7 représente un radical cyclohexyle ; ou bien

. R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un radical (C_1-C_8) alkyle ; ou bien

. R₃ et R₄ forment ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont
rattachés, un (C₃-C₈)cycloalkyle ;

- soit les radicaux R₃ et R₄ forment ensemble, avec les radicaux voisins R₁ et R₂, un
radical phényle.

5 **14.** Composés selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que n et m
représentent 1.

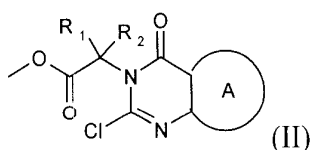
15. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 12 ou 14, caractérisés en ce que

m et n représentent 1 ;

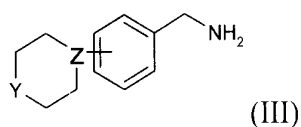
10 R₁, R₂, R₅ et R₆ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical
(C₁-C₈)alkyle ;

R₃ et R₄ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou forment
ensemble, avec l'atome de carbone sur lequel ils sont rattachés, un
(C₃-C₈)cycloalkyle.

15 **16.** Procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini à la
revendication 1, caractérisé en que l'on fait réagir le dérivé chloré (II)



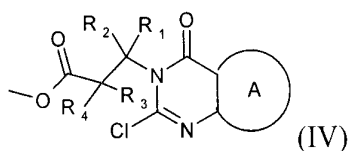
dans lequel A, R₁ et R₂ sont tels que définis à la revendication 1, avec l'amine (III)



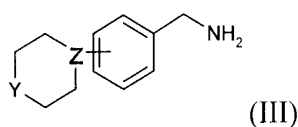
20 dans laquelle Y et Z sont tels que définis à la revendication 1, dans un solvant aprotique
en présence ou non d'une base inorganique ou d'une amine tertiaire, à une température
de 18-80° C, pour conduire au composé (I) dans lequel n et m représentent 0.

17. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini à la

revendication 1, caractérisé en que l'on fait réagir le dérivé chloré (IV)

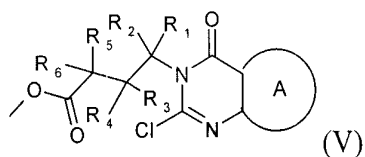


dans lequel A, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis à la revendication 1, avec l'amine (III)

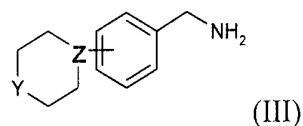


dans laquelle Y et Z sont tels que définis à la revendication 1, dans un solvant aprotique en présence d'une base inorganique ou d'une amine tertiaire, à une température de 80 à 120° C, pour conduire au composé (I) dans lequel m et n représentent 1 et 0 respectivement.

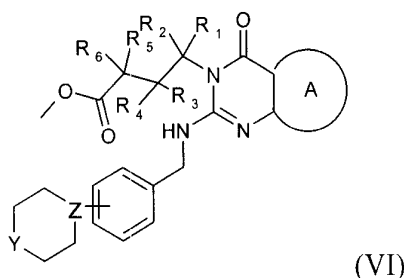
10 **18.** Procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini à la
revendication 1, caractérisé en que l'on fait réagir le dérivé chloré (V)



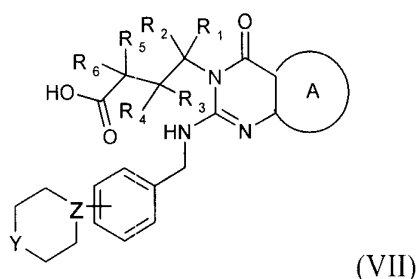
dans lequel A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis à la revendication 1, avec l'amine (III)



dans laquelle Y et Z sont tels que définis à la revendication 1, dans un solvant aprotique en présence ou non d'une base organique, pour former l'ester (VI)



l'ester (VI) ainsi formé est saponifié en présence d'une base dans un solvant aprotique ou protique, à une température de 18 à 80° C, pendant 2 à 24 heures, pour conduire à l'acide correspondant (VII)



5

et enfin le dérivé (VII) est traité par un agent de couplage, ou bien avec le réactif de Mukayama en présence d'une amine tertiaire, dans un solvant organique inerte, à température ambiante pendant 3 à 24 heures, pour conduire au composé (I) dans lequel n et m représentent 1.

10 **19.** Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un produit de formule I telle que définie à l'une des revendications 1 à 15, ou un sel d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables dudit produit de formule I, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

15 **20.** Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 15, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres de prolifération cellulaire, et de préférence du cancer.

21. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 15, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres immunitaires, de l'inflammation, de la douleur, de l'ostéoporose, de la fibrose, des désordres gastro-intestinaux, des maladies neurodégénératives incluant la sclérose multiple et la dyskinésie, de la maladie de Parkinson.

20

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 687484
FR 0611001

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	EP 0 116 948 A2 (SYNTEX INC [US]) 29 août 1984 (1984-08-29) page 5, ligne 14 à page 6, ligne 2; exemple 4; tableau 1; revendications 1, 16, 26-31, 35-40 -----	1-21	C07D487/04 C07D239/88 C07D233/70 C07D333/24 C07D239/22 C07D223/08
A	WO 2005/063762 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; GU GUIXUE [US]; EWING WILLIAM R [US]; MI) 14 juillet 2005 (2005-07-14) * revendications 1-73 *	1,19-21	A61K31/519 A61K31/551 A61P35/00 A61P25/28
A	BURBULIENE, MILDA M. ET AL: "Synthesis and intramolecular cyclization of 2-methylsulfanyl-4-oxo-3(4H)- quinazolinylacetohydrazide" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY , 43(1), 43-47 CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, vol. 43, no. 1, janvier 2006 (2006-01), pages 43-47, XP002444067 page 1, colonne 1; schéma 2, composé 5; page 46 -----	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
25 juillet 2007		Rufet, Jacques	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0611001 FA 687484**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **25-07-2007**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0116948	A2	29-08-1984	AU 572118 B2	05-05-1988
			AU 2460584 A	23-08-1984
			CA 1253862 A1	09-05-1989
			DE 3480925 D1	08-02-1990
			DK 70784 A	17-08-1984
			ES 8604226 A1	01-06-1986
			ES 8603878 A1	16-05-1986
			ES 8603879 A1	16-05-1986
			FI 840603 A	17-08-1984
			GR 79543 A1	30-10-1984
			HU 189886 B	28-08-1986
			IL 70964 A	31-08-1987
			JP 59155383 A	04-09-1984
			NO 840551 A	17-08-1984
			NZ 207156 A	31-07-1987
			PL 246224 A1	27-08-1985
			PL 253009 A1	10-09-1985
			PL 253010 A1	10-09-1985
			PT 78106 A	01-03-1984
			SU 1349700 A3	30-10-1987
			SU 1493109 A3	07-07-1989
			US 4490371 A	25-12-1984
			ZA 8401122 A	25-09-1985

WO 2005063762	A	14-07-2005	AT 360631 T	15-05-2007
			AU 2004309368 A1	14-07-2005
			BR PI0417820 A	27-03-2007
			CA 2550375 A1	14-07-2005
			EP 1697371 A1	06-09-2006
			JP 2007514770 T	07-06-2007
			KR 20060103265 A	28-09-2006
			US 2005171110 A1	04-08-2005
